

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6295205号
(P6295205)

(45) 発行日 平成30年3月14日(2018.3.14)

(24) 登録日 平成30年2月23日(2018.2.23)

(51) Int.Cl.

A61K 31/194 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

F 1

A61K 31/194
A61P 9/00

請求項の数 17 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2014-551345 (P2014-551345)
 (86) (22) 出願日 平成25年1月4日(2013.1.4)
 (65) 公表番号 特表2015-503588 (P2015-503588A)
 (43) 公表日 平成27年2月2日(2015.2.2)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/020317
 (87) 國際公開番号 WO2013/103842
 (87) 國際公開日 平成25年7月11日(2013.7.11)
 審査請求日 平成27年12月22日(2015.12.22)
 (31) 優先権主張番号 61/584,002
 (32) 優先日 平成24年1月6日(2012.1.6)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 515084982
 ジエムファイア セラピューティクス イ
 ンク
 G e m p h i r e T h e r a p e u t i
 c s I n c.
 アメリカ合衆国 48152 ミシガン州
 リヴォニア ローレル パーク ドライ
 ブ 17199 エヌ スイート 401
 (74) 代理人 100113376
 弁理士 南条 雅裕
 (74) 代理人 100179394
 弁理士 瀬田 あや子
 (74) 代理人 100185384
 弁理士 伊波 興一朗

最終頁に続く

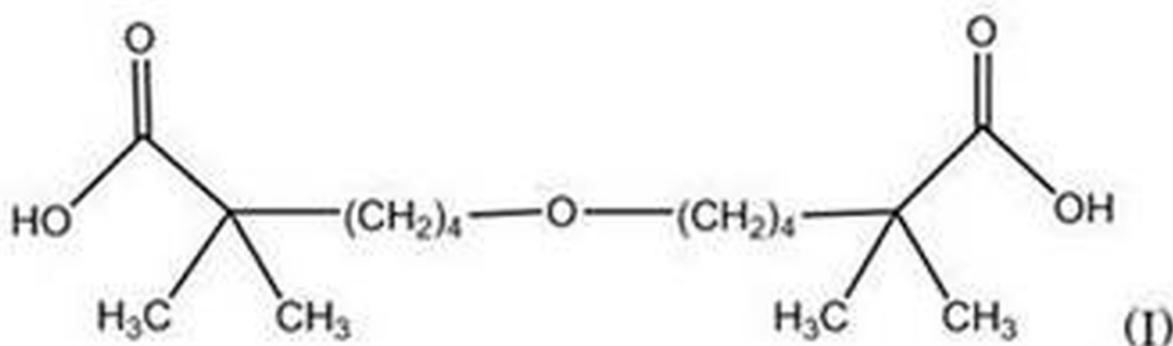
(54) 【発明の名称】 心血管疾患のリスクを低減する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

安定用量のスタチンを使用中でありかつ 70 mg / dL の治療目標より高い LDL-C レベルを有する患者の冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させるための医薬組成物であつて、式(I)の化合物、またはそのエステル、水和物もしくは塩の有効量を含む、医薬組成物。

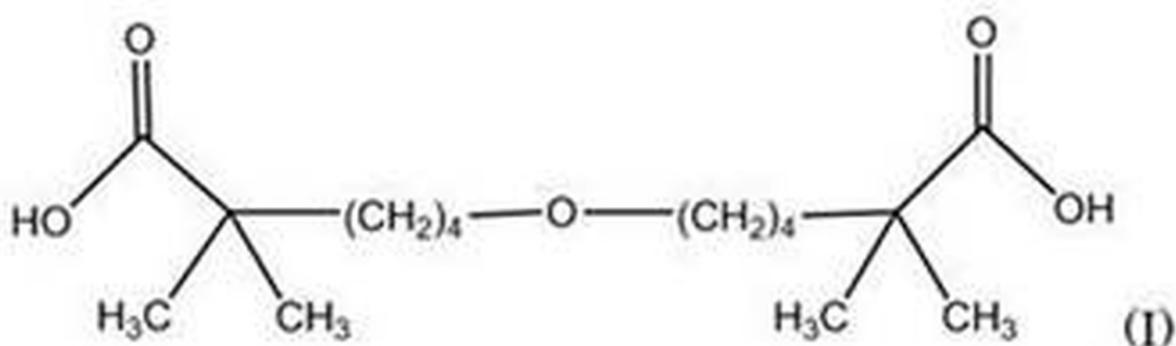
【化 1 8】



【請求項 2】

安定用量のスタチンを使用中でありかつ 70 mg / d L の治療目標より高い L D L - C レベルを有する患者において、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させるための医薬組成物であって、式 (I) の化合物、またはそのエステル、水和物もしくは塩の有効量を含む、医薬組成物。

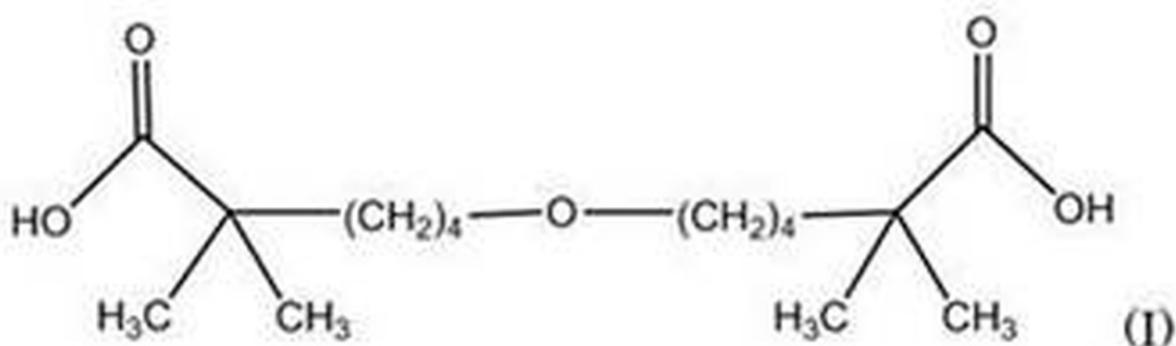
【化 19】



【請求項 3】

最大耐性用量のスタチンを使用中でありかつ 70 mg / d L の治療目標より高い L D L - C レベルを有する患者の冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させるための医薬組成物であって、式 (I) の化合物、またはそのエステル、水和物もしくは塩の有効量を含む、医薬組成物。

【化 20】

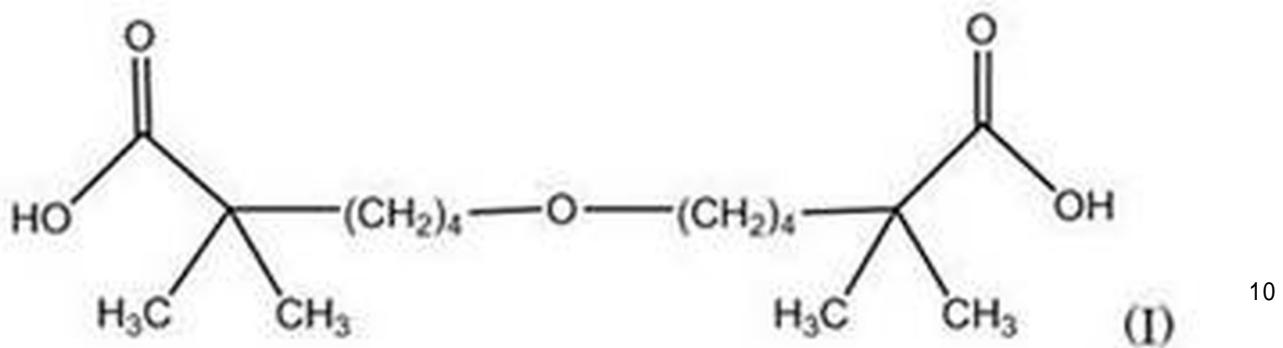


【請求項 4】

最大耐性用量のスタチンを使用中でありかつ 70 mg / d L の治療目標より高い L D L - C レベルを有する患者において、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させるための医薬組成物であって、式 (I) の化合物、またはそのエステル、水和物もしくは塩の有効量を含む、医薬組成物。

40

【化 2 1】



【請求項 5】

前記患者は、冠動脈心疾患を有し、または冠動脈性心臓病と同等のリスクを有し、または以前に一次的心血管イベントもしくは脳血管イベントを有したことがある、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記患者は、喫煙、高血圧、降圧薬物療法による治療、40 mg / dL 未満の H D L コレステロールレベル、早発性冠動脈心疾患の家族歴、45 歳以上の男性、および 55 歳以上の女性からなる群より選ばれる 1 つ以上の危険因子を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記患者は、冠動脈心疾患の 10 年間リスクが 10 % 以上である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記患者は、冠動脈心疾患の 10 年間リスクが 20 % 以上である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記患者のフラミンガムリスクスコアが 1 点以上減少する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記患者は糖尿病を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記患者の H D L コレステロールレベルは 40 mg / dL 未満であり、血中トリグリセリドレベルは 150 mg / dL 以上である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記患者は、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸捕捉剤、コレステリルエステル転送タンパク質阻害剤、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤、P C S K 9 阻害剤、マイクロ R N A - 33 阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、および a p o B 合成阻害剤から独立して選ばれる 1 つ以上の追加のコレステロール低下薬を投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記追加のコレステロール低下薬はエゼチミブ、コレステラミン (c h o l e s t r y a m i n e) 、またはバイトリンである、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記スタチンはアトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、またはピタバスタチンである、請求項 1 ~ 4 および 1

20

30

40

50

3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記化合物は式(I)の化合物である、請求項1～4および13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記化合物は式(I)の化合物のカルシウム塩である、請求項1～4および13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記化合物は式(I)の化合物の一カルシウム塩である、請求項16に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2012年1月6日に出願された米国特許仮出願第61/584,002号に対する優先権を主張するものである。米国特許仮出願第61/584,002号の内容全體が、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ヒトのあらゆる医学的健康状態のうち、心血管疾患は单一かつ最大の罹病原因および死亡原因である。血液がリポタンパク質を含有することは周知である。リポタンパク質とは、非水溶性脂質を体中に運搬することを担う粒子であり、一般に、関連する一般作用に応じて以下の4つに大別されている。カイロミクロン：食餌性脂肪の吸収過程で腸が產生したりポタンパク質を含有する大型トリグリセリド。超低密度リポタンパク質(VLDL)：肝臓が產生する、トリグリセリドに富むリポタンパク質。エネルギーと貯蔵のため、トリグリセリドを筋肉および脂肪組織に運搬することを促進する。低密度リポタンパク質(LDL)：増殖、修復、胆汁酸產生のため、あるいはコレステロール貯蔵所としてコレステリルエステルの形で貯蔵しステロイドを產生するためにコレステロールを細胞に運搬する、コレステロールに富む粒子。高密度リポタンパク質：細胞から過剰コレステロールを除去するのを促進する、リン脂質に富むリポタンパク質。どのタイプのリポタンパク質も、極性脂質、非極性脂質、および両親媒性アポリタンパク質で構成される。

20

【0003】

ヒト疫学研究およびヒト臨床研究により、心血管疾患の予防および治療には低レベルのLDL-コレステロール(LDL-C)が重要であることが実証されている。さらに、疫学的証拠により、高レベルのHDL-コレステロール(HDL-C)が心血管疾患の予防で役割を果たすことも示されている。また、心血管疾患を予防する上で、超低密度リポタンパク質-コレステロール(VLDL-C)および血漿トリグリセリドが低レベルであることが重要であると考えられている。

30

【0004】

心血管疾患の発症を予防し、または遅延させ、現在の心血管疾患を治療する上で、LDL-Cを減少させることが医療処置の重要な側面であることはよく知られている。最近では、心血管疾患の追加的症状発現を遅延させ予防するには、LDL-Cを積極的に低下させることが有益であると認識されている。臨床管理ではLDLが主に注目されているが、心血管疾患リスクを決定する上で、他の要因、例えば総コレステロールレベル、HDLレベル、血圧、喫煙状態等の要因が重要な役割を果たすことを示す証拠が増えている。治療目標を決定する際は、これらの危険因子を考慮することが重要である。特に、既知の冠動脈心疾患(CHD)を有する患者が、CHD悪化の原因となる複数の危険因子を制御することは非常に重要である。

40

【0005】

心血管疾患リスクの予測は、いくつかの予後指標を用いた様々な方法で行われる。フ

50

ミンガムリスクスコアは、フラミンガム心臓研究から得られたデータに基づくものであり、個人の10年間の心血管リスクを予測するのに使われている。このフラミンガムリスクスコアは、致死性または非致死性の心血管イベントを発症する推定リスクを、既存の危険因子（年齢、性別、収縮期血圧レベル（治療有り／無し）、HDLコレステロールレベル、喫煙状態を含む）に基づく複合スコアに基づいて計算したものである。患者のリスクスコアは、予想される予防利益を示し、治療効果を判定するための有用な測定基準にもなり得る。

【0006】

2004年に更新された全米コレステロール教育プログラム成人治療委員会I I I（2004年更新N C E P A T P I I I）のガイドラインは、LDL-C、トリグリセリド、その他の遺伝的危険因子または環境危険因子が増加した患者向けの治療ガイドラインを提示している。手短に述べると、2004年更新N C E P A T P I I I治療ガイドラインは、既存の状態に基づくLDL-Cの低下ガイダンスを推奨している。この最新のガイドラインでは、フラミンガムの10年間CHD絶対リスク予測を使用して、さらなる強化治療を受けるべき患者を特定することが追加された。危険因子がゼロまたは危険因子1個を有する被験者に対しては、160 mg/dL未満のLDL-Cが推奨されている。2個以上の危険因子を有し、フラミンガム10年間リスクが10パーセント未満の被験者に対しては、130 mg/dL未満のLDL-Cが推奨されている。2個以上の危険因子を有し、かつフラミンガム10年間リスクが10～20%であるか、または心臓血管疾患すでに有しているか、または心臓血管疾患リスクと同等のリスクを有するか、またはフラミンガム10年間リスクが20%超の被験者に対しては、100 mg/dL未満のLDL-Cが推奨されている。CHDリスクと同等のリスクには、他の臨床型の動脈硬化性疾患（末梢動脈疾患、腹部大動脈瘤、および症候性頸動脈疾患）；糖尿病；ならびにCHDフラミンガム10年間リスクを20%以上にする多危険因子の存在が含まれる。心血管疾患が樹立した被験者であって、糖尿病患者もしくは喫煙者であり、またはHDL-Cが低レベル、血中トリグリセリドが高レベルであり、またはメタボリック症候群も有し、または多危険因子も有する被験者に対しては、70 mg/dL未満のLDL-Cが推奨されている。

【0007】

既知のCHDを有する患者のLDL-Cレベルを100 mg/dL以下に低下させることの難しさは、文書で十分に裏付けされている。非常に高リスクの患者が、最新N C E P A T P - I I Iガイドラインの勧告を達成してLDL-Cレベルを70 mg/dL未満に低下させることは、さらに難しい。

【0008】

欧州では、第3ジョイント欧洲タスクフォース（T J E T F）がLDL-C低下のための勧告またはガイドラインを提供している。この勧告またはガイドラインは、現在のLDL-Cレベル、総コレステロールレベル、2型糖尿病、収縮期血圧、拡張期血圧、致死性心血管イベントの10年間リスクスコア、または既存の動脈硬化性疾患に基づく。致死性心血管疾患の既知の10年間リスクスコアに加えて、血漿中総コレステロールの増加やLDLコレステロールレベルの増加など、複数の状態が複合している患者に対しても、勧告が出されている。具体的には、T J E T Fは、被験者の心血管疾患10年間リスクが5パーセント未満または5パーセント以上であり、かつ現在の総コレステロールが190 mg/dL以上であるか現在のLDL-Cが115 mg/dL以上である場合、115 mg/dL未満のLDL-Cに到達することを推奨している。被験者が動脈硬化性疾患もしくは2型糖尿病を有し、または総コレステロールが320 mg/dL以上であり、またはLDL-Cが240 mg/dL以上であり、または収縮期血圧が180 mmHg以上であり、または拡張期血圧が110 mmHg以上であり、または心血管疾患10年間リスクが5パーセント以上であり、かつ、総コレステロールが190 mg/dL未満、LDL-Cが115 mg/dL未満の場合、T J E T Fガイドラインは、100 mg/dL未満のLDL-Cに到達することを推奨している。

10

20

30

40

50

【0009】

スタチンはLDL-Cを低下させる薬剤として一般に好まれているが、すべての患者がスタチンあるいは高用量のスタチンに忍容性を示すとは限らない。加えて、安定用量のスタチンを使用している全患者の約半数は、推奨されているLDL-C低下目標に到達していない(Centralized Pan-European Survey on the Undertreatment of Hypercholesterolemia in Patient Using Lipid Lowering Drugs, The Cepheus-Greece Survey, Angiology (2010), Vol. 61 (5), pp 465-474および2004年更新NCEP ATP IIIガイドラインを参照)。

10

【0010】

さらに、すでにスタチンを使用中の患者のスタチン用量を二倍にした場合、高用量のスタチンに関連する安全性の問題が増えるが、さらなるLDL-C低下に対しては限定的効果しか得られないことがよく知られている。安定用量のスタチンで達成したレベルよりさらにコレステロールを低下させることが困難であることは、文献で教示されている。Mc Kennedyの報告によれば、スタチンは非線形の用量反応相関を有するので、ある特定のスタチンの用量を二倍にしても、LDL-Cがさらに低下する割合はわずか6%である(American Journal of Therapeutics (2004), Vol. 11, pp 55-59)。他の治療でLDL-Cをさらに低下させることが可能であるが、こうした患者のLDL-Cレベルを目標まで低下させるには十分でないことが多い。例えば、スタチンとフィブロート系薬剤(例えばフェノフィブロート)を組み合わせた場合、スタチン単独を超えるLDL-Cに対しては、ほとんど効果がないか、負の効果を有する。スタチンと胆汁酸捕捉剤(例えばコレスチラミン)を組み合わせた場合、LDL-Cが低下することがあるが、望まれるLDL-C目標に到達するには不十分であることが多く、胆汁酸捕捉剤に対する患者のコンプライアンスは低い。腸からのコレステロールの吸収を遮断する薬剤(例えばゼチア)は、スタチンと共に投与するとLDL-C低下の改善を示すが、LDL-Cレベルのさらなる低下が必要とされ得る。

20

【0011】

現在のガイドラインに基づくLDL-Cレベル目標は、心臓血管疾患の発症リスクまたは心血管イベントの再発リスクを評価することにより導かれている。

30

【0012】

したがって、患者の心臓血管疾患の発症リスクまたは心血管イベントの再発リスクを低減するための、追加の薬剤が必要とされている。

【発明の概要】

【0013】

意外にも、我々は、スタチン治療単独ではLCL-Cレベルの推奨目標に到達できない患者において、ゲムカベン(gemcabene)を加えた結果、血漿LDL-Cレベルがさらに有意に低下し、フラミンガムリスクスコアに基づくリスクが低下することを見出した。

【0014】

本発明は、安定用量のスタチンを使用しているにもかかわらず、該当するLDLコレステロール治療目標を達成できないか、または冠動脈心疾患を発症するリスクもしくは再発性心イベントを経験するリスクが高い患者群における、追加的な介入に関する。本発明に関して、この追加的介入は、式(I)、式(II)、もしくは式(III)の化合物を、単独で、または他のコレステロール低下薬と併用して、投与することを含む。上記の化合物は、進行中のスタチン治療と併用して投与される。進行中のスタチン治療に本発明の化合物を加えることにより、LDL-Cがさらに減少し、結果として、本発明の化合物の不存在下で達成されるレベルと比べて、心血管疾患が発症するリスクまたは再発性心血管イベントを有するリスクが低下する。

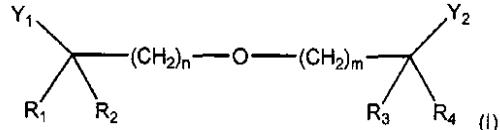
40

【0015】

50

したがって、本発明の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL-C レベルが治療目標より高い患者が、冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式 (I) の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

【化 1】



10

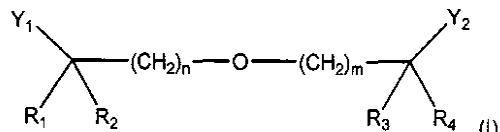
(式中、n、m、R₁、R₂、R₃、R₄、Y₁、およびY₂は、本明細書に定義される通りである。)

【0016】

別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL-C レベルが治療目標より高い、これらの処置を必要とする患者に、式 (I) の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式 (I) の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を投与することを含む。

20

【化 2】



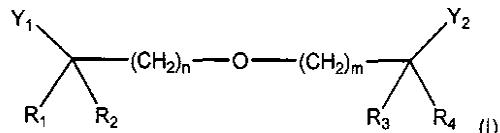
(式中、n、m、R₁、R₂、R₃、R₄、Y₁、およびY₂は、本明細書に定義される通りである。)

30

【0017】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチン用量を使用中であり LDL-C レベルが治療目標より高い患者の LDL-C レベルを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式 (I) の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

【化 3】



40

【0018】

(式中、n、m、R₁、R₂、R₃、R₄、Y₁、およびY₂は、本明細書に定義される通りである。)

【0019】

さらなる実施形態は本明細書に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図 1】スタチン単独を使用中であり治療目標に達していない患者において、ゲムカベン

50

を追加した結果、LDL-Cレベルがさらに低下したことを示す。グラフの棒Aはスタチン治療単独を表し、棒Bはスタチン+300mgゲムカベンを表し、棒Cはスタチン+900mgゲムカベンを表す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本明細書で使用する用語「カルボキシアルキルエーテル」には、その遊離酸、薬剤的に許容可能な塩、およびエステル、ならびに、そのプロドラッグであってその遊離酸、または塩、または水和物に変換されるプロドラッグが含まれる。このような化合物ならびにその合成および製剤化は、当業者において公知である。

【0022】

用語「被験者」および「患者」は、区別なく使われる。

【0023】

「治療(treating)」、または「治療(treatment)」、「治療する(treat)」等の他の形の語は、本明細書では、本発明の化合物を投与することにより、宿主における疾患もしくは障害が緩和され、かつ/または、障害に関連する特定の特徴もしくは事象が低減、阻害、もしくは排除されること(例えばステロイド産生の減少)を意味するように使われる。したがって、「治療」という用語には、特に、ある障害を罹患しやすい宿主において、障害の発症を防止すること;障害を阻害すること;および/または障害を軽減もしくは逆転させることが含まれる。本発明の方法が障害の予防を指向する限りにおいて、「予防」という用語は、疾患状態が完全に阻害されることを要しないものと理解される。そうではなく、本明細書で使用する「予防」という用語は、疾患にかかりやすい集団を特定して、疾患の発症より前に本発明の化合物を投与することのできる当業者の能力を指す。この用語は、疾患状態が完全に回避されることを暗示しない。

【0024】

「HDL-C」は、high density lipoprotein cholesterol(高密度リポタンパク質コレステロール)の略語である。

【0025】

「LDL-C」は、low density lipoprotein cholesterol(低密度リポタンパク質コレステロール)の略語である。

【0026】

「LDL-Cレベル」は、「血漿LDL-Cレベル」と区別なく使われる。

【0027】

「VLDL-C」は、very low density lipoprotein cholesterol(超低密度リポタンパク質コレステロール)の略語である。

【0028】

本明細書の記述および特許請求範囲の全体を通じて、「含む(comprise)」という語および「含む(comprising)」、「含む(comprises)」などの他の形の語は、「~を含むが、これに限定されない」を意味し、例えば他の添加物、成分、整数、ステップ等を排除することは意図されていない。

【0029】

本明細書において、文脈上明らかに別の指示をしている場合を除き、単数形の「a」、「an」、および「the」は複数の指示対象を含む。

【0030】

本明細書で使用する「~(between)」は、表示されている数値を含む。例えば「1mg~5000mg」は、1mgと5000mgを含む。

【0031】

数字と共に使用する「約」という語は、その数字自体を含む。例えば「約1mg~約5000mg」は、「1mg~5000mg」という範囲を含む。

【0032】

本明細書で使用する「~(from)」は、表示されている数値を含む。例えば「1m

10

20

30

40

50

g ~ 5 0 0 0 m g 」は、1 m g と 5 0 0 0 m g を含む。

【 0 0 3 3 】

「アルキル」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する脂肪族飽和炭化水素を意味する。アルキルは直鎖状または分枝状であり得る。

【 0 0 3 4 】

「アルケニル」とは、2 ~ 6 個の炭素原子および少なくとも 1 つの二重結合を含有する脂肪族炭素を意味する。アルキルと同様に、アルケニルは直鎖状または分枝状であり得る。

【 0 0 3 5 】

「アルキニル」とは、2 ~ 6 個の炭素原子および少なくとも 1 つの三重結合を含有する脂肪族炭素を意味する。アルキルと同様に、アルキニルは直鎖状または分枝状であり得る。

【 0 0 3 6 】

「炭素環」という用語は、シクロアルキル環とシクロアルケニル環を包含する。炭素環は、脂肪族基（例えばアルキル、アルケニル、またはアルキニル）等の 1 つ以上の置換基で随意に置換されてよい。

【 0 0 3 7 】

「有効量」とは、化合物またはその薬剤的に許容可能な組成物の量であって、血漿 L D L - C レベルを低下させ、かつ / または患者のフラミンガムリスクスコアを減少させるのに効果的な量である。

【 0 0 3 8 】

「C H D」は、Coronary Heart Disease（冠動脈心疾患）の略語である。

【 0 0 3 9 】

「安定用量のスタチンを使用中の患者」に言及している場合、患者が所定用量のスタチンで安定した L D L - C レベルに到達したと当業者が判断するのに十分な期間、患者がスタチンで治療されていることを意味する。

【 0 0 4 0 】

C H D または再発性心イベントのリスクが高い患者には、C H D（心筋梗塞、不安定狭心症、安定狭心症、冠動脈手技（例えば、血管形成術もしくはバイパス手術、または臨床的に有意な心筋虚血の証拠）の経歴）を有する人、または、非冠動脈形態の動脈硬化性疾患の臨床症状を含む、C H D リスクと同等のリスク（例えば、末梢動脈疾患、腹部大動脈瘤、頸動脈疾患）、糖尿病、2 つ以上の危険因子、およびフラミンガム 10 年間 C H D 発症リスクが 20 % 超である人が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 1 】

C H D または再発性心イベントのリスクが非常に高い患者としては、最近心臓発作を起こした患者、または、心血管疾患と、いずれかの糖尿病、重度もしくは不十分に管理された危険因子（喫煙の継続など）、またはメタボリック症候群とを同時に有する患者が含まれる。

【 0 0 4 2 】

心血管疾患には、冠動脈疾患、脳血管疾患（例えば脳卒中）、末梢血管疾患、異常状態の心臓もしくは循環系に関連する任意の疾患が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 3 】

「血漿 L D L - C レベル」と「L D L - C レベル」は、本明細書では区別なく使われる。

【 0 0 4 4 】

スタチンとは、3 - ヒドロキシメチルグルタリル補酵素 A レダクターゼ (H M G C o A レダクターゼ) を阻害する薬剤である。

【 0 0 4 5 】

2002 年、全米コレステロール教育プログラム (N C E P) は、成人における高血中

10

20

30

40

50

コレステロールの検出、評価、および治療に関する報告書（NCEP ATP III）（NIDH出版番号02-5215）を刊行した。2004年、NCEPは、最新の勧告（最新の全米コレステロール教育プログラム成人治療委員会III（2004年更新NCEP ATP III）ガイドライン）を発行した。最新ガイドラインで定義されている治療目標は、患者のCHD発症予測リスクに基づく。手短に言えば、CHDまたはCHDと同等のリスクを有する高リスク患者のLDL-Cレベルの目標は、100 mg/dL未満である。2つ以上の危険因子を有する患者のLDL-Cレベルの目標は、130 mg/dL未満である。危険因子がゼロまたは危険因子1つを有する患者のLDL-Cレベルの目標は、160 mg/dL未満である。非常にリスクが高い患者に対しては、LDL-Cレベルの推奨目標を70 mg/dL未満とする治療選択肢が存在する。危険因子には、喫煙、高血圧（血圧 140/90 mmHg、または降圧薬使用中）、低HDLコレステロール（<40 mg/dL）、早発性CHDの家族歴（男性第一度近親者のCHD<55歳、女性第一度近親者のCHD<65歳）、および年齢（男性 45歳、女性 55歳）が含まれる。非常に高リスクの患者とは、最近心臓発作を起こした患者、または、心血管疾患と、いずれかの糖尿病、重度もしくは不十分に管理された危険因子（喫煙の継続など）、またはメタボリック症候群と同時に有する患者である。

【0046】

患者のLDL-Cレベルが2004年更新NCEP ATP IIIガイドラインに定義されている推奨レベルを満足すれば、LDLコレステロール治療目標を達成したことになる。

【0047】

本明細書で言及している10年間リスクは、表1（男性）と表2（女性）に示すフラミンガム点数スコアを用いて計算される。

10

20

【表1】

男性の10年間リスクの予測（フラミンガム点数スコア）

年齢	点数：
20-34	.9
35-39	.4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

総コレステロール	点数					10
	年齢 20-39	年齢 40-49	年齢 50-59	年齢 60-69	年齢 70-79	
<160	0	0	0	0	0	
160-199	4	3	2	1	0	
200-239	7	5	3	1	0	
240-279	9	6	4	2	1	
≥280	11	8	5	3	1	

非喫煙者	点数					20
	年齢 20-39	年齢 40-49	年齢 50-59	年齢 60-69	年齢 70-79	
0	0	0	0	0	0	
8	5	3	1	1	1	

HDL (mg/dL)	点数					20
	≥60	50-59	40-49	<40		
≥60	.1	0	1	2		
50-59	0					
40-49	1					
<40	2					

収縮期血圧 (mmHg)	1.0年間リスク%		30
	未治療の場合	治療した場合	
<120	0	0	
120-129	0	1	
130-139	1	2	
140-159	1	2	
≥160	2	3	

合計点数	1.0年間リスク%		30
	<1	≥30	
<0	1		
0	1		
1	1		
2	1		
3	1		
4	1		
5	2		
6	2		
7	3		
8	4		
9	5		
10	6		
11	8		
12	10		
13	12		
14	16		
15	20		
16	25		
≥17	≥30		

【表2】

女性の10年間リスクの予測（フラミンガム点数スコア）

年齢	点数
20-34	7
35-39	3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

年齢	点数
20-34 年齢、40-49 年齢、50-59 年齢、60-69 年齢、70-79	10
<160	0
160-199	4
200-239	8
240-279	11
≥280	13

年齢	点数
20-39 年齢、40-49 年齢、50-59 年齢、60-69 年齢、70-79	20
非喫煙者	0
喫煙者	9

HDL (mg/dL)	点数
≥60	1
50-59	0
40-49	1
<40	2

収縮期血圧 (mmHg)	未治療の場合	治療した場合
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

合計点数	10年間リスク%
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30

【0048】

本発明は、安定用量のスタチンを使用中であるにもかかわらず、該当するLDLコレステロール治療目標を達成できていない患者群における、追加的介入に関する。本発明に関して、この追加的介入は、式(I)、式(II)、もしくは式(III)の化合物を、単独で、または他のコレステロール低下薬と併用して投与することを含む。本明細書および特許請求の範囲全体を通じて、上記の式(I)、式(II)、または式(III)の化合物を「本発明の化合物」または「本発明において有用な化合物」と称する。

【0049】

LDL-Cに加えて、他の分子も、コレステロールの調節で何らかの役割を果たす。例えばABC-A1は、HDLへのコレステロールの運搬に関与する細胞膜タンパク質であるため、HDLの構築で何らかの機能を果たす。ABC-A1の欠損はタンジール病の代謝的基礎であり、このタンジール病は低レベルのHDLコレステロール、臓器への脂質の蓄積、早発アテローム性動脈硬化症を特徴とする。ABC-A1発現が増加すれば、HDLコレステロールが増加して、心血管疾患の進行が減退し得る。PCK9は、エンドサイトーシス後のLDL受容体の分解を可能にするLDL受容体関連タンパク質である。PCK9を特定のモノクローナル抗体と結合することにより、LDL受容体の再利用が可能になり、LDLコレステロールの除去効率が上がる。DNA、アンチセンスオリゴヌクレオチ

10

20

30

40

50

ド、s i R N A、マイクロ R N A、または低分子阻害剤を用いて P C S K 9 をターゲティングした場合も、L D Lコレステロールレベルの低下をもたらすことができる。P C S K 9 阻害剤は当技術分野で公知であり、P C S K 9 阻害剤の例として A M G 1 4 5 (アムジエン)、R N 3 1 6 (ファイザー / リナット)、R G 7 6 5 2 (ロシェ / ジェネンテック)、R E G N 7 2 7 (サノフィ / リジェネロン) が挙げられるが、これらに限定されない。したがって、一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり L D L - C レベルが治療目標より高い患者の血漿 L D L - C レベルを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を P C S K 9 阻害剤と組み合わせて患者に投与することを含む。別の一実施形態は、患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を P C S K 9 阻害剤と組み合わせて患者に投与することを含む。さらに別の実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、これらの処置を必要とする患者に、式 (I) の有効量の化合物を P C S K 9 阻害剤と組み合わせて投与することを含む。
10

【0050】

加えて、A B C A 1 を増加させる化合物も公知である。例えば米国特許第 7,579,504 号を参照のこと (本明細書で参照することにより、この文献の全体が組み込まれる)。したがって、本発明の実施形態には、本開示の化合物と、A B C A 1 レベルを上昇させる薬剤とを組み合わせて投与する実施形態が含まれる。
20

【0051】

コレステロールおよび脂肪酸代謝の調節でマイクロ R N A が重要な役割を果たしていることが、いくつかのグループにより開示されている。マイクロ R N A とは、転写後調節因子として機能する、短い非コード R N A である。多くのマイクロ R N A が特定されており、特に m i R - 3 3 は、A B C A 1 の発現を阻害することが示されている。マウスにおいてマイクロ R N A - 3 3 を標的化阻害すると、A B C A 1 の発現が増加し、H D L コレステロールが増加し、アテローム性動脈硬化症が阻害される (R a y n e r e t a l ., S c i e n c e v o l . 3 2 8 , 2 0 1 0 を参照)。非ヒト靈長類では、マイクロ R N A - 3 3 を標的化阻害すると、H D L - C が増加し L D L - C が減少する。したがって、本発明の実施形態には、本開示の化合物と、m i R - 3 3 を阻害する薬剤とを組み合わせて投与する実施形態が含まれる。
30

【0052】

コレステロール代謝に関する別のタンパク質の 1 つに、ミクロソーム輸送タンパク質 - 1 (M T P - 1) がある。M T P - 1 は、カイロミクロンと V L D L の構築時に、カイロミクロンと V L D L へのトリグリセリドの輸送を促進する細胞内タンパク質である。M T P - 1 の遺伝的欠損は、無リポタンパク血症の代謝的基礎である。単一遺伝子に由来するアポリポタンパク質 B 1 0 0 、アポリポタンパク質 B - 4 8 が、転写後処理を通じて産生され、それぞれ、V L D L とカイロミクロンの構築に使用される。アポリポタンパク質 B 1 0 0 とアポリポタンパク質 B - 4 8 は構成的に産生され、余剰物として機能して、M T P - 1 によるトリグリセリドの送達を受けてこれらの粒子を構築するために直ちに使用できる供給源として使われる。M T P - 1 が欠如または減少していると、構築プロセスへのトリグリセリドの送達が著しく阻害され、アポリポタンパク質 B - 1 0 0 または B - 4 8 が強制的に分解されて、細胞内トリグリセリドの蓄積に至る。M T P - 1 の活性は脂肪肝をもたらし、トリグリセリド高含有の脂肪滴を腸細胞に蓄積させる。L D L 産生の減少と、ホモ接合型の家族性高コレステロール血症における L D L - C レベルの低下を目的とした、M T P - 1 の薬理学的阻害の開発が進められている。したがって、本発明の実施形態には、本開示の化合物と、M T P - 1 を阻害する薬剤とを組み合わせて投与する実施形態が含まれる。
40

【0053】

安定用量のスタチンを使用中の患者に投与される本発明の化合物の用量に応じて、L D L - C レベルを、さらに、少なくとも 1 5 %、1 6 %、1 7 %、1 8 %、1 9 %、2 0 %
50

、 2 1 %、 2 2 %、 2 3 %、 2 4 %、 2 5 %、 2 6 %、 2 7 %、 2 8 %、 2 9 %、 3 0 %
 、 3 1 %、 3 2 %、 3 3 %、 3 4 %、 3 5 %、 3 6 %、 3 7 %、 3 8 %、 3 9 %、 4 0 %
 、 4 1 %、 4 2 %、 4 3 %、 4 4 %、 4 5 %、 4 6 %、 4 7 %、 4 8 %、 4 9 %、 5 0 %
 、 5 1 %、 5 2 %、 5 3 %、 5 4 %、 5 5 %、 5 6 %、 5 7 %、 5 8 %、 5 9 %、 6 0 %
 、 6 1 %、 6 2 %、 6 3 %、 6 4 %、 6 5 %、 6 6 %、 6 7 %、 6 8 %、 6 9 %、 もしく
 は 7 0 %、 または、 少なくとも約 1 5 %、 約 1 6 %、 約 1 7 %、 約 1 8 %、 約 1 9 %、 約
 2 0 %、 約 2 1 %、 約 2 2 %、 約 2 3 %、 約 2 4 %、 約 2 5 %、 約 2 6 %、 約 2 7 %、 約
 2 8 %、 約 2 9 %、 約 3 0 %、 約 3 1 %、 約 3 2 %、 約 3 3 %、 約 3 4 %、 約 3 5 %、 約
 3 6 %、 約 3 7 %、 約 3 8 %、 約 3 9 %、 約 4 0 %、 約 4 1 %、 約 4 2 %、 約 4 3 %、 約
 4 4 %、 約 4 5 %、 約 4 6 %、 約 4 7 %、 約 4 8 %、 約 4 9 %、 約 5 0 %、 約 5 1 %、 約
 5 2 %、 約 5 3 %、 約 5 4 %、 約 5 5 %、 約 5 6 %、 約 5 7 %、 約 5 8 %、 約 5 9 %、 約
 6 0 %、 約 6 1 %、 約 6 2 %、 約 6 3 %、 約 6 4 %、 約 6 5 %、 約 6 6 %、 約 6 7 %、 約
 6 8 %、 約 6 9 %、 もしくは約 7 0 % 低下させることができる。 10

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、安定用量のスタチンを使用中の患者に本発明の化合物を投与することにより、スタチンで低下する LDL - C 量と比べて、 LDL - C レベルがさらに、 約 1 0 % ~ 約 2 0 %、 または約 1 0 % ~ 約 3 0 %、 または約 2 0 % ~ 約 4 0 %、 または約 2 0 % ~ 約 5 0 %、 または約 2 0 % ~ 約 6 0 %、 または約 2 0 % ~ 約 7 0 %、 または約 3 0 % ~ 約 7 0 %、 または約 3 0 % ~ 約 8 0 %、 または約 3 0 % ~ 約 9 0 % 低下する。 20

【 0 0 5 5 】

一実施形態では、安定用量のスタチンを使用中の患者に本発明の化合物を投与することにより、 LDL - C レベルが 2 4 0 m g / d L 以下に低下する。別の実施形態では、 LDL - C レベルは 2 0 0 m g / d L 以下に低下する。さらに別の実施形態では、 LDL - C レベルは 1 5 0 m g / d L 以下に低下する。さらに別の実施形態では、 LDL - C レベルは 1 4 0 m g / d L 以下に低下する。別の実施形態では、 LDL - C レベルは 1 3 0 m g / d L 以下に低下する。さらに別の実施形態では、 LDL - C レベルは 1 1 5 m g / d L 以下に低下する。別の実施形態では、 LDL - C レベルは 7 0 m g / d L 以下に低下する。

【 0 0 5 6 】

当業者であれば、患者の LDL - C レベルが目標に近づくように、 LDL - C をさらに減少させることができることを理解するであろう。スタチンと本発明の化合物の組み合わせを有用にする目的で、この組み合わせが LDL - C を治療目標まで低下させる必要はない。 30

【 0 0 5 7 】

本発明の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者の血漿 LDL - C レベルを低下させる方法であり、この方法は、本発明の有効量の化合物を患者に投与することを含む。

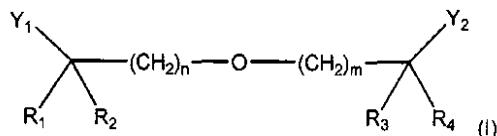
【 0 0 5 8 】

本発明の別の実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者の血漿 LDL - C レベルを低下させる方法であり、この方法は、式 (I)、式 (I I)、もしくは式 (I I I) の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式 (I) の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。 40

【 0 0 5 9 】

本発明の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者の血漿 LDL - C レベルを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であって式 (I) の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物にインビボで代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

【化4】



(式中、nおよびmは、独立して2～9の整数であり；出現するそれぞれのR₁、R₂、R₃、R₄は、独立してC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルであり、または、R₁およびR₂は、これらと結合する炭素と一緒にになって炭素数3～6の炭素環を形成し、または、R₃およびR₄は、これらと結合する炭素と一緒にになって炭素数3～6の炭素環を形成し；Y₁およびY₂は、独立して-COOH、-CH₂OH、テトラゾール、-COOR₅であり；R₅は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルである。)

【0060】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い患者が、冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、本発明の有効量の化合物を患者に投与することを含む。特定の実施形態では、フラミンガムリスクスコア方程式を用いてリスクスコアにアクセス(access)する。一実施形態では、患者のフラミンガムリスクスコアは、スタチン単独の治療と比べて約1～約2点減少する。別の一実施形態では、患者のフラミンガムリスクスコアは、スタチン単独の治療と比べて約2～約3点減少する。別の一実施形態では、患者のフラミンガムリスクスコアは、スタチン単独の治療と比べて約3～約4点減少する。さらに別の一実施形態では、患者のフラミンガムリスクスコアは1点以上減少する。さらに別の一実施形態では、患者のフラミンガムリスクスコアは2点以上減少する。さらに別の一実施形態では、患者のフラミンガムリスクスコアは3点以上減少する。さらに別の一実施形態では、患者のフラミンガムリスクスコアは4点以上減少する。

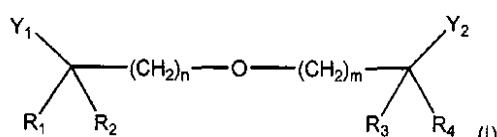
【0061】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い患者が、冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式(I)、式(II)、もしくは式(III)の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式(I)の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

【0062】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式(I)の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であって式(I)の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物にインビボで代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

【化5】



(式中、nおよびmは、独立して2～9の整数であり；出現するそれぞれのR₁、R₂、R₃、R₄は、独立してC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルであり、または、R₁およびR₂は、これらと結合する炭素と一緒にになって炭素数

10

20

30

40

50

3～6の炭素環を形成し、または、R₃およびR₄は、これらと結合する炭素と一緒になって炭素数3～6の炭素環を形成し；Y₁およびY₂は、独立して-COOH、-CH₂OH、テトラゾール、-COOR₅であり；R₅は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルである。)

【0063】

別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い、これらの処置を必要とする患者に、本発明の有効量の化合物を投与することを含む。

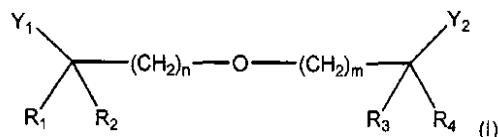
【0064】

別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い患者に、式(I)、式(II)、もしくは式(III)の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式(I)の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を投与することを含む。

【0065】

さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い、これらの処置を必要とする患者に、式(I)の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であって式(I)の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物にインビボで代謝される前駆体の有効量を投与することを含む。

【化6】



10

20

30

(式中、nおよびmは、独立して2～9の整数であり；出現するそれぞれのR₁、R₂、R₃、R₄は、独立してC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルであり、または、R₁およびR₂は、これらと結合する炭素と一緒になって炭素数3～6の炭素環を形成し、または、R₃およびR₄は、これらと結合する炭素と一緒になって炭素数3～6の炭素環を形成し；Y₁およびY₂は、独立して-COOH、-CH₂OH、テトラゾール、-COOR₅であり；R₅は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルである。)

【0066】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は遊離酸として投与される。他の実施形態では、投与する化合物は、式(I)の化合物の薬剤的に許容可能な塩である。さらに別の実施形態では、投与する化合物は、式(I)の化合物のエステルである。いくつかの実施形態では、投与する化合物は、式(I)の前駆体(プロドラッグ)であって、式(I)の活性カルボキシアルキルエーテル酸または塩にインビボで代謝される前駆体(プロドラッグ)である。

【0067】

いくつかの実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、nは2であり、またはnは3であり、またはnは4であり、またはnは5であり、またはnは6であり、またはnは7であり、またはnは8であり、またはnは9である。いくつかの実施形態では、mは2であり、またはmは3であり、またはmは4であり、またはmは5であり、またはmは6であり、またはmは7であり、またはmは8であり、またはmは9である。いく

40

50

つかの実施形態では、nとmの両方とも2であり、またはnとmの両方とも3であり、またはnとmの両方とも4であり、またはnとmの両方とも5であり、またはnとmの両方とも6であり、またはnとmの両方とも7であり、またはnとmの両方とも8であり、またはnとmの両方とも9である。

【0068】

いくつかの実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、独立してC₁ - C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、およびR₄はすべてC₁ - C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、独立してC₂ - C₆アルケニルである。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、独立してC₂ - C₆アルキニルである。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、およびR₄は-C₃H₃である。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、およびR₄は-C₂H₂C₃H₃である。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、およびR₄は-C₂H₂C₂H₂C₃H₃である。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、およびR₄はすべてC₂ - C₆アルケニルである。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、およびR₄はすべてC₂ - C₆アルキニルである。いくつかの実施形態では、R₁およびR₂は、これらと結合する炭素と一緒にになって炭素数3~6の炭素環を形成する。他の実施形態では、R₃およびR₄は、これらと結合する炭素と一緒にになって炭素数3~6の炭素環を形成する。

【0069】

いくつかの実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、Y₁とY₂は両方とも-COOHである。いくつかの実施形態では、Y₁とY₂は両方とも-C₂H₂OHである。いくつかの実施形態では、Y₁とY₂は両方とも-テトラゾールである。いくつかの実施形態では、Y₁とY₂は両方とも-C₂H₂(OH)である。いくつかの実施形態では、Y₁とY₂は両方とも-COOR₅であり、R₅はC₁ - C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、Y₁とY₂は両方とも-COOR₅であり、R₅はC₂ - C₆アルケニルである。いくつかの実施形態では、Y₁とY₂は両方とも-COOR₅であり、R₅はC₂ - C₆アルキニルである。

【0070】

別の一実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、nおよびmは同一の整数であり、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、独立してC₁ - C₆アルキルである。さらに別の一実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、Y₁およびY₂は同一であり、-COOHまたは-COOR₅であり、R₅はC₁ - C₆アルキルである。好適な一実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、Y₁およびY₂はCOOHであり、R₁、R₂、R₃、およびR₄はメチルであり、nおよびmは同一であって、2、3、4、5から選ばれる整数であり、好ましくは、nおよびmは同一であって、4または5である。最も好ましくは、nおよびmは4である。さらに別の一実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、Y₁およびY₂は-COOHであり、R₁、R₂、R₃、およびR₄は、独立してC₁ - C₆アルキルであり、nおよびmは4である。別の一実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、Y₁およびY₂は-COOHであり、nおよびmは4であり、R₁、R₂、R₃、およびR₄はメチルである。別の一実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、Y₁およびY₂は-COOHであり、nおよびmは5であり、R₁、R₂、R₃、およびR₄はメチルである。さらに別の一実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、Y₁およびY₂は-C₂H₂OHであり、nおよびmは4である。別の一実施形態では、上記化合物は式Iの化合物であり、式中、Y₁およびY₂は-C₂H₂OHであり、nおよびmは4であり、R₁、R₂、R₃、およびR₄はメチルである。

【0071】

式(I)の化合物を総称して、カルボキシアルキルエーテルと呼ぶことができる。カルボキシアルキルエーテルは、米国特許第5,648,387号におけるBissgai et al.および米国特許第6,861,555号におけるAndo et al.

10

20

30

40

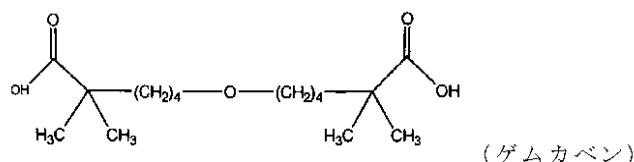
50

が記載している化合物群である（この両特許は参照により本発明に組み込まれる）。この化合物群は、高密度リポタンパク質（HDL）レベルの上昇をはじめ、いくつかの生物活性を有するものと説明され、心血管障害、糖尿病、その他の病態の治療に有用であると言われている。例えば米国特許出願公開第2002/0103252号（この文献は参照により本明細書に組み込まれる）においてBisgaiyer et al.が記載しているように、この化合物群は単独で使用してもよく、スタチン等の他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。

【0072】

本発明の一実施形態では、式（I）の化合物は、「CI-1027」、「ゲムカベン」、および「PD72953」として知られる化合物である（Bays et al., Am. J. Cardiol. (2003); Vol. 92, pp 538-543。この文献は参照により本明細書に組み込まれる）。この化合物の化学名は、6,6'-オキシビス-(2,2'-ジメチルヘキサン酸)、別名6-(5-カルボキシ-5-メチル-ヘキシルオキシ)-2,2-ジメチルヘキサン酸である。

【化7】



10

20

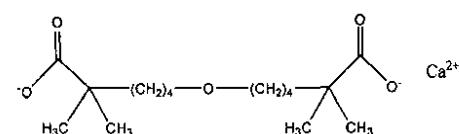
【0073】

別の一実施形態では、ゲムカベンは薬剤用の塩として投与される。さらに別の一実施形態では、ゲムカベンはカルシウム塩として投与される。

【0074】

別の一実施形態では、ゲムカベンは無水一カルシウム塩（anhydrous monocalcium salt）として投与される。ゲムカベンの無水一カルシウム塩の構造は次の通りである。

【化8】

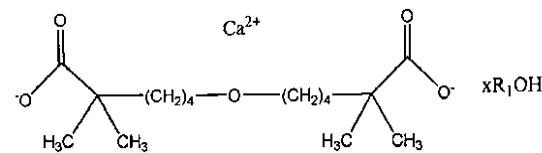


30

【0075】

一実施形態では、ゲムカベンは水和物として投与される。別の一実施形態では、ゲムカベンは、米国特許第6,861,555号に記載のように、一カルシウム塩の水和物として投与される。ゲムカベンの一カルシウム塩の水和物の構造は、次の通りである。

【化9】



40

【0076】

別の一実施形態では、ゲムカベンは結晶形態で投与される。

【0077】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンを患者に投与することを含む。

【0078】

50

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者が、冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンを患者に投与することを含む。

【 0 0 7 9 】

さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い、これらの処置を必要とする患者に、有効量のゲムカベンを投与することを含む。

【 0 0 8 0 】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者の血漿 LDL - C レベルを低下させる方法であり、この方法は、ゲムカベンの有効量のカルシウム塩を患者に投与することを含む。

10

【 0 0 8 1 】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者が、冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、ゲムカベンの有効量のカルシウム塩を患者に投与することを含む。

【 0 0 8 2 】

さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い、これらの処置を必要とする患者に、ゲムカベンの有効量のカルシウム塩を投与することを含む。

20

【 0 0 8 3 】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者の血漿 LDL - C レベルを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンーカルシウム塩を患者に投与することを含む。

【 0 0 8 4 】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者が、冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンーカルシウム塩を患者に投与することを含む。

30

【 0 0 8 5 】

さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い、これらの処置を必要とする患者に、有効量のゲムカベンーカルシウム塩を投与することを含む。

【 0 0 8 6 】

したがって、本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者の血漿 LDL - C レベルを低下させる方法であり、この方法は、ゲムカベン、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボでゲムカベン、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

40

【 0 0 8 7 】

本発明の別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり LDL - C レベルが治療目標より高い患者が、冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、ゲムカベン、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式 (I) の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

【 0 0 8 8 】

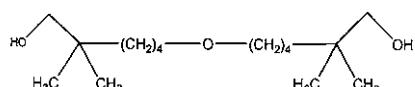
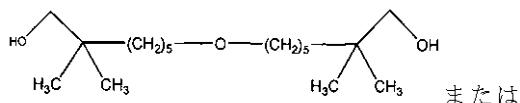
50

さらに別の実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い、これらの処置を必要とする患者に、ゲムカベン、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式(I)の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を投与することを含む。

【0089】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、

【化10】



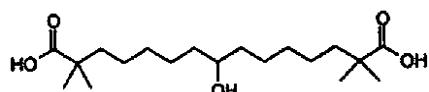
10

であるか、その塩である(Mueller R. et al. J. Med. Chem., 2004, 47 (21), pp 5183-5197を参照)。

【0090】

本発明の方法において有用な別の化合物は、ESP55016(別名ETC1002)として知られる化合物である。ESP55016はCramer, C.T., et al. J. Lipid Res. 2004, 45:1289-1301に記載されている。ESP55016の構造は次の通りである。

【化11】



20

【0091】

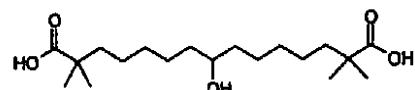
ESP55016は、雌性肥満Zuckerラットの非HDL-Cを低下させ、HDL-Cを上昇させ、トリグリセリドレベルを低下させる上で、効果があることが示されている。ESP55016の薬剤的に許容可能な塩またはエステルも、本発明において有用である。

30

【0092】

したがって、本発明の別の実施形態は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、以下の化合物：

【化12】



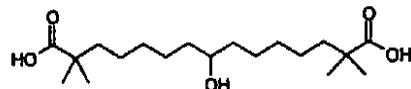
40

またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで上記化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

【0093】

本発明の別の実施形態は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、以下の化合物：

【化13】



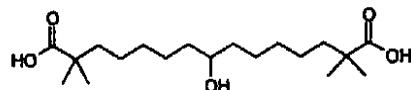
またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式(Ⅰ)の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

【0094】

10

さらに別の実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが治療目標より高い、これらの処置を必要とする患者に、以下の化合物：

【化14】



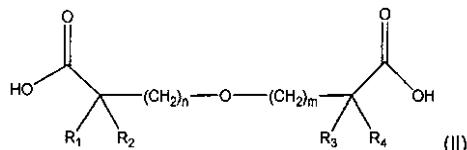
20

またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であってインビボで式(Ⅰ)の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体の有効量を、患者に投与することを含む。

【0095】

本発明の方法において有用な他の化合物は、式(Ⅱ)の化合物、またはそのエステルもしくは塩である。

【化15】



30

(式中、nおよびmは3～5の整数であり；R₁、R₂、R₃、およびR₄の各々は、独立してメチル、フェニル、4-メチル-フェニル、4-ブチル-フェニルであり；Y₁およびY₂は、独立して-COOH、-CH₂OH、テトラゾール、-COOR₅であり；R₅は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルである。)

【0096】

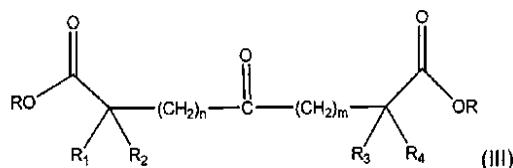
式(Ⅱ)の化合物はすでに開示され、脂質低下薬として説明されている(Muelle et al., J. Med. Chem. (2004), Vol. 47 (21), pp 5183-5197を参照)。

40

【0097】

本発明の方法において有用な他の化合物は、式(Ⅲ)の化合物、またはそのエステルもしくは塩、またはその前駆体であって式(Ⅲ)の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物にインビボで代謝される前駆体である。

【化16】

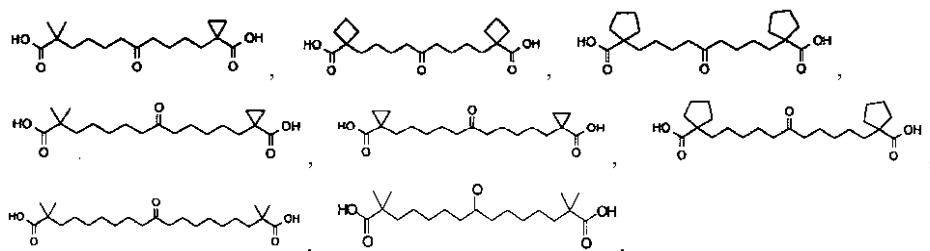


(式中、nおよびmは、独立して4～7の整数であり；出現するそれぞれのR₁、R₂、R₃、R₄は、独立してC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルであり、または、R₁およびR₂は、これらと結合する炭素と一緒にになって炭素数3～6の炭素環を形成し、または、R₃およびR₄は、これらと結合する炭素と一緒にになって炭素数3～5の炭素環を形成し；Rは、HもしくはC₁～C₆アルキルである。)

【0098】

式(III)の化合物の具体例としては、

【化17】



およびこれらの塩もしくはエステル、またはこれらの前駆体であってインビボで式(III)の化合物、またはその遊離酸、塩、もしくは水和物に代謝される前駆体が挙げられる。

【0099】

式(III)の化合物はすでに開示され、脂質低下薬として説明されている(Bell R. P. L. et al., *Bioorg. Med. Chem.* (2005), Vol. 13, pp 223-236およびOniciu et al., *J. Med. Chem.* (2006), Vol. 49, No. 1, pp 334-348を参照)。

【0100】

本発明の方法において有用な化合物には、本開示の化合物の前駆体またはプロドラッグ、すなわち、被験者に投与されたときに代謝等によりインビボでその遊離酸、塩、または水和物に変換される化合物も含まれる。Goelの米国特許第7,345,190号「Carnitine conjugates as dual prodrugs and uses thereof」を参照のこと(この文献は参考により本明細書に組み込まれる)。インサイツ(生体内原位置)で代謝される他の化合物として、米国特許第6,410,802号、第6,459,003号、第6,645,170号、第6,713,507号、第6,790,953号、および第7,192,940号に記載されている化合物が挙げられる(これらの文献はすべて、参考により本明細書に組み込まれる)。

【0101】

一部の例では、患者は、スタチン療法に対して不寛容または抵抗性であるか、不寛容また抵抗性になる場合がある。一部の例では、患者は、例えば筋肉痛、筋症または横紋筋融解症、血清アラニンアミノ基転移酵素(ALT)レベルの上昇等の有害事象を経験する。このような場合、スタチンの使用は禁忌となり得る。このような患者に対しては、本発明の化合物を用いた単剤療法を与えることができ、LDL-C低下を達成できることが企図

10

20

30

40

50

されている。概して、スタチンに関連する有害事象の頻度および重症度は、スタチン用量が増加するほど上昇する。

【0102】

一部の例では、スタチンを使用中の患者が目標を達成できない原因是、患者が耐性を有する最大用量で治療されており、その用量では目的の結果を得るのに不十分であるからである。このような患者に対して本発明の化合物を使用することが企図されている。当業者であれば、スタチンの最大許容用量より低用量であっても患者にとっては最大耐性用量で治療されている場合、スタチンと本発明の化合物の併用療法は、LDL-Cをさらに低下させる上で有用であり得ることを理解するであろう。

【0103】

上記方法のいずれも、患者の病態である冠動脈心疾患、冠動脈心疾患と同等のリスク、以前に発生した一次的心血管イベント、以前に発生した脳血管イベントの1つ以上を有する患者の治療に使用できることが企図されている。あるいは、本開示のいずれかの方法で治療される患者は、危険因子として、喫煙中であるか、高血圧を有するか、降圧薬物療法で治療中であるか、HDLコレステロールレベルが40mg/dL未満であるか、早発性冠動脈心疾患の家族歴を有するか、45歳以上の男性であるか、または55歳以上の女性である。

【0104】

一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり、冠動脈心疾患の10年間リスクが10%、または20%、または25%、または30%の患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、式(I)の有効量の化合物を患者に投与することを含む。別の実施形態は、冠動脈疾患の10年間リスクが10%、または20%、または25%、または30%の患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式(I)の有効量の化合物を患者に投与することを含む。さらに別の実施形態は、冠動脈心疾患の10年間リスクが10%、または20%、または25%、または30%の患者の二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、式(I)の有効量の化合物を患者に投与することを含む。

【0105】

一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが70mg/dL、または100mg/dL、または115mg/dL、または130mg/dL、または160mg/dL、または240mg/dLの患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、式(I)の有効量の化合物を患者に投与することを含む。別の実施形態は、LDL-Cレベルが70mg/dL、または100mg/dL、または115mg/dL、または130mg/dL、または160mg/dL、または240mg/dLの患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式(I)の有効量の化合物を患者に投与することを含む。さらに別の実施形態は、LDL-Cレベルが70mg/dL、または100mg/dL、または115mg/dL、または130mg/dL、または160mg/dL、または240mg/dLの患者の二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、式(I)の有効量の化合物を患者に投与することを含む。

【0106】

別の実施形態は、安定用量のスタチンを使用中でありLDL-Cレベルが約70mg/dL～約100mg/dL、または約70mg/dL～約115mg/dL、または約115mg/dL～約130mg/dL、または約130mg/dL～約160mg/dL、または約160mg/dL～約240mg/dLの患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、式(I)の有効量の化合物を患者に投与することを含む。別の実施形態は、LDL-Cレベルが約70mg/dL～約100mg/dL、または約70mg/dL～約115mg/dL、または約115mg/dL～約130mg/dL

10

20

30

40

50

/ d L、または約 130 mg / d L ~ 約 160 mg / d L、または約 160 mg / d L ~ 約 240 mg / d L の患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。さらに別の実施形態は、LDL-C レベルが約 70 mg / d L ~ 約 100 mg / d L、または約 70 mg / d L ~ 約 115 mg / d L、または約 115 mg / d L ~ 約 130 mg / d L、または約 130 mg / d L ~ 約 160 mg / d L、または約 160 mg / d L ~ 約 240 mg / d L の患者の二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。

【0107】

10

別の実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり糖尿病である患者の血漿 LDL-C レベルを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。別の実施形態は、糖尿病の患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。さらに別の実施形態は、糖尿病である患者の二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、有効量の式 (I) の化合物を患者に投与することを含む。

【0108】

別の実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり HDL コレステロールレベルが 40 mg / d L 未満、血中トリグリセリドレベルが 150 mg / d L の患者の血漿 LDL-C レベルを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。別の実施形態は、HDL コレステロールレベルが 40 mg / d L 未満、血中トリグリセリドレベルが 150 mg / d L の患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。さらに別の実施形態は、HDL コレステロールレベルが 40 mg / d L 未満、血中トリグリセリドレベルが 150 mg / d L の患者の二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。

【0109】

20

別の実施形態は、安定用量のスタチンを使用中でありメタボリック症候群を有する患者の血漿 LDL-C レベルを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。別の実施形態は、メタボリック症候群を有する患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。さらに別の実施形態は、メタボリック症候群を有する患者の二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。

【0110】

30

別の実施形態は、安定用量のスタチンを使用中であり、かつコレステロール吸収阻害剤、胆汁酸捕捉剤、コレステリルエステル転送タンパク質阻害剤、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤、m i R - 33 阻害剤、P C S K 9 阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、および a p o B 合成阻害剤から独立して選ばれる 1 つ以上の追加のコレステロール低下薬を投与されている患者の血漿 LDL-C レベルを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の有効量の化合物を患者に投与することを含む。別の実施形態は、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸捕捉剤、コレステリルエステル転送タンパク質阻害剤、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤、m i R - 33 阻害剤、P C S K 9 阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、および a p o B 合成阻害剤から独立して選ばれる 1 つ以上の追加のコレステロール低下薬を投与されている患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、式 (I) の

40

50

有効量の化合物を患者に投与することを含む。別の一実施形態は、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸捕捉剤、コレステリルエステル転送タンパク質阻害剤、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤、m i R - 3 3 阻害剤、P C S K 9 阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、およびapo B合成阻害剤から独立して選ばれる1つ以上の追加のコレステロール低下薬を投与されている患者の二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、式(I)の有効量の化合物を患者に投与することを含む。

【0111】

いくつかの実施形態では、上記の追加のコレステロール低下薬はエゼチミブ、コレステラミン、またはバイトリンである。

10

【0112】

本発明の化合物の1日あたりの有効量は、典型的には約0.1mg/kg～約100mg/kgである。ヒト被験者への投与で典型的に利用される1日用量は、約25～約1200mg、または約50～約1000mg、または約50～約900mg、または約100～約900mg、または約100～約600mg、または約150～約600mg、または約150mg、または約300mg、または約600mg、または約900mg、または10～1500mg、または25～1200mg、または50～1000mg、または50～900mg、または100～900mg、または100～600mg、または150～600mg、または150mg、または300mg、または600mg、または900mgである。1日用量の非限定的な例として、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、975mg、1000mg、1025mg、1050mg、1075mg、1100mg、1125mg、1150mg、1175mg、1200mgが挙げられる。ゲムカベンの場合、好ましい1日用量は、150mg、または300mg、または600mg、または900mgである。本開示の化合物は、1日1回、2回、3回、4回、または5回投与してよい。好ましくは、本発明の化合物を1日に1回または2回投与する。より好ましくは、本発明の化合物を1日に1回投与する。上記のいずれの実施形態においても、スタチンは、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、またはこれらの任意の組み合わせである。

20

30

【0113】

別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中の患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンを患者に投与することを含む。別の一実施形態は、患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンを患者に投与することを含む。さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンを患者に投与することを含む。

40

【0114】

別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中の患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンをカルシウム塩として患者に投与することを含む。別の一実施形態は、患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンをカルシウム塩として患者に投与することを含む。さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この

50

方法は、有効量のゲムカベンをカルシウム塩として患者に投与することを含む。

【0115】

別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中の患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンを一カルシウム塩(monoacal ci um sal t)として患者に投与することを含む。別の一実施形態は、患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンを一カルシウム塩として患者に投与することを含む。さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、有効量のゲムカベンを一カルシウム塩として患者に投与することを含む。

10

【0116】

別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中の患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、1日用量が150mg、300mg、600mg、または900mgの有効量のゲムカベンを患者に投与することを含む。別の一実施形態は、患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、1日用量が150mg、300mg、600mg、または900mgの有効量のゲムカベンを患者に投与することを含む。さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、1日用量が150mg、300mg、600mg、または900mgの有効量のゲムカベンを患者に投与することを含む。

20

【0117】

別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中の患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、1日用量が150mg、300mg、600mg、または900mgの有効量のゲムカベンを、カルシウム塩として患者に投与することを含む。別の一実施形態は、患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、1日用量が150mg、300mg、600mg、または900mgの有効量のゲムカベンを、カルシウム塩として患者に投与することを含む。さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、1日用量が150mg、300mg、600mg、または900mgの有効量のゲムカベンを、カルシウム塩として患者に投与することを含む。

30

【0118】

別の一実施形態は、安定用量のスタチンを使用中の患者の血漿LDL-Cレベルを低下させる方法であり、この方法は、1日用量が150mg、300mg、600mg、または900mgの有効量のゲムカベンを、一カルシウム塩として患者に投与することを含む。別の一実施形態は、患者が冠動脈心疾患を発症するか再発性心血管イベントを有するリスクを低下させる方法であり、この方法は、1日用量が150mg、300mg、600mg、または900mgの有効量のゲムカベンを、一カルシウム塩として患者に投与することを含む。さらに別の一実施形態は、二次的心血管イベントを予防し、またはその発生を遅延させ、またはその重症度を低下させる方法であり、この方法は、1日用量が150mg、300mg、600mg、または900mgの有効量のゲムカベンを、一カルシウム塩として患者に投与することを含む。

40

【0119】

理解すべきことは、個々の患者の具体的な用量および治療計画は、使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的健康、性別、食事、投与時間、排泄速度、併用薬剤、臨床医の判断、および治療対象である個々の疾患の重症度を含む種々の要因によって異なることである。投与する組成物の量も、組成物中の個々の化合物によって異なる。

【0120】

上記実施形態のいずれに關しても、好適な実施形態として挙げられるのは、式(I)の化合物がゲムカベンであるか、式(I)の化合物がゲムカベンのカルシウム塩であるか、

50

または式(I)の化合物がゲムカベンのーカルシウム塩である実施形態である。

【0121】

本発明において有用な組成物は、医薬組成物として製剤化でき、選択された投与経路(すなわち経口、経皮、非経口、静脈内、筋肉内、または皮下の経路)に適した種々の形態でヒト被験者等の被験体に投与できる。このような組成物およびその調製方法は周知であり、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)に記載されている。例えば、ゲムカベンの代表的な製剤形態は米国特許第5,648,387号に記載されている。一実施形態では、いずれも簡便な経口投与のために、一般的な賦形剤、担体(デンプン等)、結合剤、希釈剤等を用いてゲムカベンを製剤化し、錠剤へと成形するかゼラチンカプセルで被包する。ゲムカベンは、シロップ剤、エリキシル剤、徐放性トローチ剤、その他の一般的な経口剤形に製剤化することのできる、優れた物理特性を有する。加えて、静脈内、腹腔内、および類似の非経口経路で投与するため、生理食塩水等の一般的な賦形剤を用いてゲムカベンを製剤化することもできる。医薬製剤分野の当業者に周知の一般的な製剤技術を利用することにより、結合剤または一般的なアジュvantを用いて経皮パッチを製造でき、薬剤的に許容可能なワックスを用いて直腸投与製剤を製造できる。

【0122】

LDL-Cの低下に関する参考文献は多数存在し、調査結果に現れるパラメーターは大きく異なることがある。下記文献の考察は、網羅的なものではなく、本願におけるデータの解釈に特に関連性のある2点について当技術を解説することを意図している。第1点は、LDL-Cの低下が直線的なプロセスではないことである。LDL-C低下薬の用量を倍にしても、LDL-Cの低下が倍になるとは限らない。第2点は、スタチンはLDL-Cを低下させる上で非常に効果があるが、スタチンによる低下を超えて観察される追加的な低下は概して最小であり、下記の参考文献で論じられている通り、約1%～約17%にとどまることである。

【0123】

McKenney J.M., Am. J. Ther. (2004), Vol. 11, pp 55-59では、「スタチンは非線形の用量反応関係を有するため、ある特定のスタチンの用量を二倍にした場合、LDL-Cのさらなる低下は約6%となる」と注記している。Pauciullo, P. et al. (Atherosclerosis (2000), Vol. 150, pp 429-436, 432ページ目)では、フルバスタチンとベザフィブラーの併用によるコレステロール低下に関するデータを開示している。フルバスタチン(40mg)単独のLDL-C低下は22.5%、ベザフィブラー(400mg)単独のLDL-C低下は9.6%であった。併用による低下はわずか23.6%であり、漸進的变化はわずか1.1%(統計的に非有意)であった。BillingworthとBacon (Circulation (1989); Vol. 79, pp 590-596, 593ページ目)によれば、ロバスタチン(1日40mg×2回)によるLDL-Cの低下は35.5%、ロバスタチン+ゲムフィブロジル(1日600mg×2回)によるLDL-Cの低下は39.6%であり、LDL-Cの追加的低下はわずか4.1%(統計的に非有意)であった。Jones, P.H. (Clin. Lipidol. (2009), Vol. 4 (6), pp 699-711)の報告によれば、低用量のスタチンに135mgのフェノフィブラーを加えた結果、LDL-Cレベルが-39.9%(スタチン単独)から-33.1%に上昇し、差異は0.8%(統計的に非有意)であった。同じJonesの報告によれば、中等量のスタチンに135mgのフェノフィブラーを加えた結果、LDL-Cレベルが-40.6%(スタチン単独)から-34.6%に上昇し、差異は5.1%であった。エゼチミブとスタチンの組み合わせは、より大きな影響を示した。Stein, E., Eur. Heart J. Suppl. (2001); Vol. 3 (suppl E), pp E11-16の報告によれば、単剤療法としてのシンバスタチ

10

20

30

40

50

ン 10 mg で LDL - C が 35 % 低下し、エゼチミブ 10 mg で LDL - C が 16 % 低下したのに対し、シンバスタチンとエゼチミブ（コレステロール吸収阻害剤）の組み合わせでは LDL - C が 52 % 低下し、差異は 17 % であった。

【実施例】

【0124】

実施例 1

スタチン療法では目標に到達しない患者における、ゲムカベンによる LDL - C のさらなる低下

安定用量のスタチンを使用中の高コレステロール血症患者（直前の少なくとも 3 ヶ月間スタチン療法を受けている患者）において、8 週間、フェーズ 2 の二重盲検プラセボ対照多施設無作為試験を実施して、これらの患者のさらなる LDL - C 低下に対するゲムカベンの効力を評価した。

10

【0125】

本試験において、全部で 66 名の高コレステロール血症患者のうち、無作為抽出された 22 名をゲムカベン 900 mg、無作為抽出された 20 名をゲムカベン 300 mg、無作為抽出された 24 名をプラセボで処置した。

【0126】

本試験に参加した患者は、高コレステロール血症を有し、スクリーニング時の LDL - C レベルが 130 mg / dL 以上であり、安定した（3 ヶ月間）用量のスタチンを使用中の 18 歳以上 65 歳以下の男女である。本試験の過程全体を通じて、患者にその時点のスタチン用量を維持することを要求した。

20

【0127】

以下のいずれかの事由に該当する患者は除外した。妊娠している可能性がある女性；年齢が 18 歳未満、65 歳超；トリグリセリドが 400 mg / dL 超；クレアチニンホスホキナーゼレベルが正常上限（ULN）の 3 倍超；肥満度指数が 35 超；本試験の登録から 1 ヶ月以内に心筋梗塞、重症狭心症または不安定狭心症、冠動脈形成術、冠動脈バイパスグラフト術、その他、入院する結果となる深刻な心血管イベントのいずれかが発生；コントロール不良の糖尿病（HbA1c > 10 %）、腎機能障害、肝機能障害、胆石症または胆嚢疾患の病歴；脂質変化薬剤に対する既知の過敏症；同時期またはスクリーニング訪問以前の 30 日以内に別の臨床試験に参加；禁止薬剤 / サブリメントの使用、患者の安全または本試験の成功裏の参加を齎かすと調査者が感じた異常。

30

【0128】

本試験の 8 週間の二重盲検フェーズ中、錠剤形態の試験薬剤を経口摂取させた。患者を、3 つの処置群：プラセボ + スタチン併用、ゲムカベン 300 mg（1 日 1 回）+ スタチン併用、ゲムカベン 900 mg（1 日 1 回）+ スタチン併用のいずれか 1 つに無作為に割り当てた。併用するスタチンの用量は、試験全体を通じて一定に維持した。

【0129】

ベースラインからの変化率を次のように計算した。

ベースラインからの変化率（%）= [（最終値 - ベースライン値）/ ベースライン値] × 100 %

40

【0130】

ベースライン値とは、スクリーニング時と 0 週間目に取得した 2 つの脂質測定値の平均値と定義した。8 週目に最終脂質値を取得した。

【0131】

LDL - C 有効性結果：1 日あたり 300 mg、900 mg のゲムカベンの摂取は、ベースラインからの LDL - C の低下率が 8 週目の中央値でそれぞれ 24.8 %、31.0 % であり、プラセボの 7.9 % 低下と比べて有意に LDL - C が低下した（両方とも $p < 0.01$ ）。結果を表 3 に示す。

【0132】

以前に発表された試験は、アトルバスタチンとゲムカベン 300 mg、600 mg、お

50

および 900 mg (用量範囲 10 mg、40 mg、80 mg のアトルバスタチンとの総計) の同時投与の結果、アトルバスタチン単剤療法の LDL-C よりそれぞれ 3.8%、6.1%、7.4% 低下したことを示しているが (Mandema et al., AAP Journal 2005; 7(3) Article 52 (http://www.aapsj.org) を参照)、これを考慮すると、上記は特に驚くべきデータである。

【表 3】

8 週目 LDL-C のベースラインからの変化率^a

脂質パラメーター	プラセボ+スタチン	ゲムカベン+スタチン	
		300mg (1日1回)	900mg (1日1回)
N	N=22	N=18	N=21
ベースライン中央値	153.3	143.5	142.5
8 週目中央値	137	101.5	103
中央値変化率 (%)	-7.9	-24.8	-31.0
p 値	N/A	0.005	<0.001

^a評価可能な患者のみ。二重盲検処置 8 週目。8 週目の値が欠けている場合は LOCF (最終観測値補完) による値。

【0133】

ベースライン時に患者のフラミンガムリスクスコアを計算した。フラミンガムリスクスコアの計算には、年齢、性別、収縮期血圧レベル (治療有り/無し)、HDLコレステロールレベル、および喫煙状態を考慮に入る。8 週間後にフラミンガムリスクスコアを再評価したところ、スタチン+ゲムカベンの両グループは有意に改善していたが、スタチン+プラセボのグループは有意な改善が見られなかった。対応のあるスチューデント t 検定およびウィルコクソン符号順位検定からの p 値を提供する SAS Proc Univariate を用いて、有意差を判定した。

【0134】

フラミンガムスコア結果: 表 4 に示す通り、スタチン処置単独と比較して、1 日 1 回 300 mg、900 mg のゲムカベンで処置したグループはフラミンガムリスクスコアが有意に減少した。

【表 4】

ゲムカベン処置によるフラミンガムリスクスコアの減少

脂質パラメーター	プラセボ+スタチン	ゲムカベン+スタチン	
		300mg (1日1回)	900mg (1日1回)
N	N=24	N=19	N=19
リスク点数平均差	0.75	1.95	3.21
対応のあるスチューデント t 検定 p 値	0.1279	0.0068	<0.0001
符号順位検定 p 値	0.1519	0.0061	<0.0001

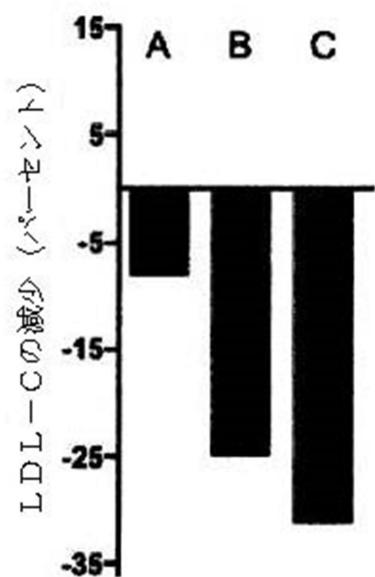
10

20

30

40

【図1】



フロントページの続き

(74)代理人 100137811

弁理士 原 秀貢人

(72)発明者 ビズゲイール チャールズ エル.

アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー タングルウッド ドライヴ 3605

審査官 今村 明子

(56)参考文献 特表2002-508320 (JP, A)

米国特許出願公開第2004/0229954 (US, A1)

The AAPS Journal, 2005年10月 7日, Vol.7, No.3 Article 52, p.E513-E522

The American Journal of Cardiology, 2003年 9月 1日, Vol.92, p.538-543

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 9/00 - 9/72

A 61 K 31/00 - 31/80

A 61 K 33/00 - 33/44

A 61 K 47/00 - 47/69

A 61 P 1/00 - 43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)