

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-41875  
(P2005-41875A)

(43) 公開日 平成17年2月17日(2005.2.17)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/40	A 6 1 K 31/40	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/401	A 6 1 K 31/401	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/41	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/4422	A 6 1 K 31/4422	
審査請求 未請求 請求項の数 52 O L (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-214382 (P2004-214382)	(71) 出願人	593141953 ファイザー・インク
(22) 出願日	平成16年7月22日 (2004. 7. 22)		アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー ヨーク・イースト・42nd・ストリート ・235
(62) 分割の表示	特願2000-508363 (P2000-508363) の分割	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
原出願日	平成10年8月11日 (1998. 8. 11)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(31) 優先権主張番号	60/057, 276	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成9年8月29日 (1997. 8. 29)	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アトルバスタチンと血圧降下薬とを含む組み合わせ療法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】アトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と血圧降下薬との製薬的組み合わせと、このような組み合わせを含有するキットと、このような組み合わせを用いて狭心症、アテローム硬化症、高血圧と高脂血症との組み合わせに罹患した対象を治療する、又はヒトを含めた心臓リスクの症候群を提示する対象を治療する方法とを提供する。

【解決手段】一定量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と、一定量の血圧降下薬と、医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含む医薬組成物(但し、前記血圧降下薬はアムロジピンではない)。特に、前記血圧降下薬は、通常フェロジピン、ニフェジピン等のカルシウムチャンネル遮断剤や、ロサルタン、イルベサルタン等のA-2アンタゴニストや、アミロリド等の利尿薬や、ベナゼプリル、カプトプリル等のACE阻害剤や、ドキサゾシン、プラゾシン等のアドレナリン受容体遮断薬である。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

- a. 一定量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と；
- b. 一定量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と；
- c. 医薬として許容できるキャリア又は希釈剤と

を含む、医薬組成物（但し、前記血圧降下薬はアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない）。

## 【請求項2】

前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、請求項1記載の医薬組成物。

10

## 【請求項3】

アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、請求項2記載の医薬組成物。

## 【請求項4】

前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬であり、前記カルシウムチャンネル遮断薬がベラパミル、ジルチアゼム、ミベフラジル、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン若しくはフェロジピン、又は前記カルシウムチャンネル遮断薬の医薬として許容できる塩である、請求項3記載の医薬組成物。

## 【請求項5】

前記カルシウムチャンネル遮断薬がフェロジピン、ニフェジピン又はこれらの医薬として許容できる塩である、請求項4記載の医薬組成物。

20

## 【請求項6】

前記血圧降下薬がA-IIアンタゴニストであり、前記A-IIアンタゴニストがロサルタン、イルベサルタン若しくはバルサルタン、又は前記A-IIアンタゴニストの医薬として許容できる塩である、請求項3記載の医薬組成物。

## 【請求項7】

前記血圧降下薬が利尿薬であり、前記利尿薬がアミロリド、ベンドロフルメチアジド、又はこれらの医薬として許容できる塩である、請求項3記載の医薬組成物。

## 【請求項8】

前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がカルベジロール又はその医薬として許容できる塩である、請求項3記載の医薬組成物。

30

## 【請求項9】

前記血圧降下薬がACE阻害剤であり、前記ACE阻害剤がベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、トランドラプリル又はこれらの医薬として許容できる塩である、請求項3記載の医薬組成物。

## 【請求項10】

前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がドキサゾシン、プラゾシン、トリマゾシン又はこれらの医薬として許容できる塩である、請求項3記載の医薬組成物。

40

## 【請求項11】

治療を必要とする哺乳動物において治療効果を得るために第2医薬組成物と併用される第1医薬組成物であって、その効果が前記第1医薬組成物と第2医薬組成物とを別々に投与することによって得られる治療効果の合計よりも大きく、第2医薬組成物が一定量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含み、前記第1医薬組成物が一定量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含む、前記医薬組成物（但し、前記血圧降下薬はアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない）。

## 【請求項12】

50

前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記第2医薬組成物がアトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬であり、前記カルシウムチャンネル遮断薬がベラパミル、ジルチアゼム、ミベフラジル、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモルジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン又はフェロジピンである、請求項13記載の医薬組成物。

10

【請求項15】

前記カルシウムチャンネル遮断薬がフェロジピン又はニフェジピンである、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記血圧降下薬がA-IIアンタゴニストであり、前記A-IIアンタゴニストがロサルタン、イルベサルタン又はバルサルタンである、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記血圧降下薬が利尿薬であり、前記利尿薬がアミロリド又はベンドロフルメチアジドである、請求項13記載の医薬組成物。

20

【請求項18】

前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がカルベジロールである、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記血圧降下薬がACE阻害剤であり、前記ACE阻害剤がベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル又はトランドラプリルである、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がドキサソシン、プラゾシン又はトリマゾシンである、請求項13記載の医薬組成物。

30

【請求項21】

治療を必要とする哺乳動物において治療効果を得るために第2医薬組成物と併用される第1医薬組成物であって、その効果が前記第1医薬組成物と第2医薬組成物とを別々に投与することによって得られる治療効果の合計よりも大きく、第2医薬組成物が一定量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含み、前記第1医薬組成物が一定量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含む、前記医薬組成物（但し、前記血圧降下薬はアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない）。

【請求項22】

前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、請求項21記載の医薬組成物。

40

【請求項23】

アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、請求項22記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬であり、前記カルシウムチャンネル遮断薬がベラパミル、ジルチアゼム、ミベフラジル、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモルジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン又はフェロジピンである、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項25】

50

前記カルシウムチャンネル遮断薬がフェロジピン又はニフェジピンである、請求項24記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記血圧降下薬がA-IIアンタゴニストであり、前記A-IIアンタゴニストがロサルタン、イルベサルタン又はバルサルタンである、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記血圧降下薬が利尿薬であり、前記利尿薬がアミロリド又はベンドロフルメチアジドである、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記血圧降下薬が アドレナリン受容体遮断薬であり、前記 アドレナリン受容体遮断薬がカルベジロールである、請求項23記載の医薬組成物。 10

【請求項29】

前記血圧降下薬がACE阻害剤であり、前記ACE阻害剤がベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル又はトランドラプリルである、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記血圧降下薬が アドレナリン受容体遮断薬であり、前記 アドレナリン受容体遮断薬がドキサソシン、プラソシン又はトリマゾシンである、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、請求項11記載の医薬組成物。 20

【請求項32】

前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、請求項23記載の医薬組成物。 30

【請求項35】

治療を必要とする哺乳動物において治療効果を得るために第2医薬組成物と併用される第1医薬組成物であって、その効果が前記第1医薬組成物と第2医薬組成物とを別々に投与することによって得られる治療効果の合計よりも大きく、第2医薬組成物が一定量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含み、前記第1医薬組成物が一定量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含む、前記医薬組成物（但し、前記血圧降下薬はアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない）。

【請求項36】

前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又は アドレナリン受容体遮断薬である、請求項35記載の医薬組成物。 40

【請求項37】

前記第2医薬組成物がアトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、請求項36記載の医薬組成物。

【請求項38】

前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、請求項35記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であ 50

るか；又は心臓リスク管理に有効である、請求項37記載の医薬組成物。

【請求項40】

治療を必要とする哺乳動物において治療効果を得るために第2医薬組成物と併用される第1医薬組成物であって、その効果が前記第1医薬組成物と第2医薬組成物とを別々に投与することによって得られる治療効果の合計よりも大きく、第2医薬組成物が一定量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含み、前記第1医薬組成物が一定量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含む、前記医薬組成物（但し、前記血圧降下薬はアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない）。

【請求項41】

前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、請求項40記載の医薬組成物。

【請求項42】

アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、請求項41記載の医薬組成物。

【請求項43】

前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、請求項40記載の医薬組成物。

【請求項44】

前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、請求項42記載の医薬組成物。

【請求項45】

哺乳動物において治療効果を得るためのキットであって、

a. 第1単位剤形中の、一定量のアトルバスタチン又は医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤と；

b. 第2単位剤形中の、一定量の血圧降下薬又は医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤と；

c. 前記第1剤形と第2剤形を含有するための容器手段とを含む、前記キット（但し、前記血圧降下薬はアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない）。

【請求項46】

アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、請求項45記載のキット。

【請求項47】

治療的処置を必要とする哺乳動物を治療する方法であって、

(a) 一定量の、アトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩である第1化合物；

(b) 一定量の、血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩である第2化合物とを前記哺乳動物に投与することを含み、前記第1化合物と前記第2化合物とがそれぞれ独立的に医薬として許容できるキャリア又は希釈剤と共に投与されてもよい、前記方法（但し、前記血圧降下薬はアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない）。

【請求項48】

アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、請求項47記載の方法。

【請求項49】

前記治療的処置が血圧降下及び高脂血症軽減治療を含む、請求項47記載の方法。

【請求項50】

前記治療的処置が抗狭心症治療を含む、請求項47記載の方法。

【請求項51】

前記治療的処置が心臓リスク管理を含む、請求項47記載の方法。

【請求項52】

前記治療的処置がアテローム硬化症の治療を含む、請求項47記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【発明の開示】

## 【0001】

本発明は、アトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と血圧降下薬との医薬的組み合わせと、このような組み合わせを含有するキットと、このような組み合わせを、無痛性狭心症、アテローム硬化症、高血圧と高脂血症との組み合わせに罹患した対象の治療及びヒトを含めた、心臓リスク症候群を示す対象の治療に適用する方法に関する。本発明は、アトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と血圧降下薬との加算的又は相乗的組み合わせであって、狭心症、アテローム硬化症、高血圧と高脂血症との組み合わせに罹患した対象の治療及びヒトを含めた、心臓リスク症候群又は徴候を示す対象の治療に有用である前記加算的又は相乗的組み合わせにも関する。

10

## 【0002】

## 発明の背景

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-補酵素A (HMG-CoA) の、メバロネートへの転化はコレステロール生合成経路の早期の律速工程である。この工程は酵素HMG-CoAレダクターゼによって触媒される。スタチンはHMG-CoAレダクターゼがこの転化を触媒することを阻害する。スタチンは、このようなものとして、ひとまとめにして強力な脂質低減剤である。

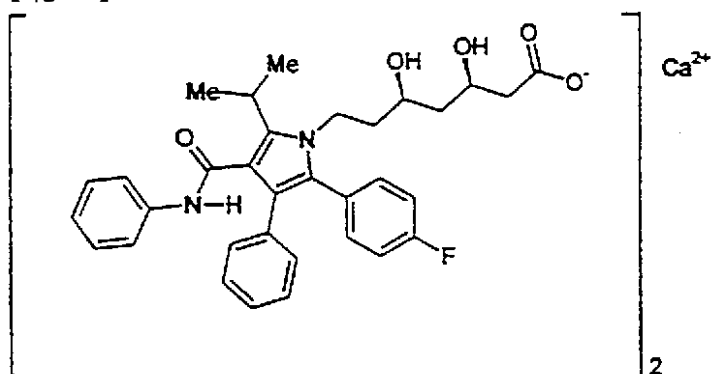
## 【0003】

米国特許第5,273,995号(本明細書に援用される)に開示されているアトルバスタチン・カルシウムは現在、Lipitor(登録商標)として販売されており、式：

20

## 【0004】

## 【化1】



30

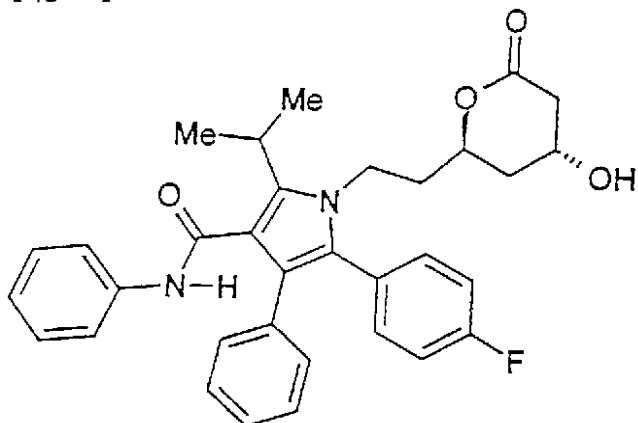
## 【0005】

を有する。

アトルバスタチン・カルシウムはMG-CoAの選択的、競合的阻害剤である。アトルバスタチン・カルシウムは、このようなものとして、強力な脂質低減性化合物である。アトルバスタチンの遊離カルボン酸形は主として式：

## 【0006】

## 【化2】



10

## 【0007】

で示されるラクトンとして存在し、米国特許第4,681,893号(本明細書に援用される)に開示されている。

## 【0008】

数種類の化合物が血圧降下薬としての活性を有することが知られている。これらはカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬、血管拡張薬又はアドレナリン受容体遮断薬を包含する。

20

## 【0009】

アテローム硬化症は、冠動脈、頸動脈及び末梢動脈を含めた動脈の内膜における不規則に分布した脂質沈着を特徴とする状態である。アテローム硬化症性の冠動脈心臓病(以下では“CHD”と呼ぶ)は心血管系イベントに起因する総ての死亡の53%を占める。CHDは総合衆国心血管系ヘルスケア経費のほぼ1/2(約500~600億ドル)を占め、毎年の総国家医療費の約6%を占める。例えば、特に、喫煙、肥満及び運動不足のような二次的リスクファクターを改善しようとする試み及び食事改善と薬物療法とによる異常脂血症の治療にも拘わらず、CHDは依然として合衆国における最も一般的な死因である。

## 【0010】

高レベルの血中コレステロールと血中脂質とはアテローム硬化症の発症に關与する状態である。3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-補酵素A(HMG-CoAレダクターゼ)の阻害がヒトにおける血液血漿コレステロール、特に低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)のレベルの低減に有効であることは周知である(BrownとGoldstein、New England Journal of Medicine、1981、305、No.9、515-517)。LDL-Cの阻害が冠動脈心臓病からの保護を与えることが現在確認されている(例えば、The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:冠動脈心臓病を有する4444患者におけるコレステロール低減の無作為化トライアル:the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)、Lancet、1994、344、1383-89;及びShepherd、J.等、高コレステロール血症を有するヒトにおけるプラバスタチンによる冠動脈心臓病の予防、New England Journal of Medicine、1995、333、1301-07)。

30

40

## 【0011】

狭心症は、しばしば前胸部から左肩まで及び左腕に沿って発する、胸部の重度な収縮性痛みである。狭心症は心臓の虚血が原因であり、通常は冠動脈疾患によって生じる。

## 【0012】

現在、症候性狭心症の治療は国によってかなり異なる。合衆国では、症候性の安定した狭心症を示す患者はしばしば手術的処置又はPTCAによって治療されている。PTCA又は、狭心症を治療するように設計された他の手術的処置を受ける患者は、しばしば、例えば再狭窄のような併発症を経験する。この再狭窄は血管形成誘導外傷に対する短期間増殖反応又は、移植片血管と血管形成セグメントの両方におけるアテローム硬化症性プロセスの長期間進行のいずれかとして発現しうる。

50

## 【0013】

狭心症の症候性管理は、しばしば、下記種類：遮断薬、ニトレート及びカルシウムチャンネル遮断薬の2種類以上の組み合わせとしての、幾つかの薬物の使用を必要とする。これらの患者の総てではないとしても大部分が、脂質低減剤による療法をも必要とする。ナショナル・コレステロール・エジュケーション・プログラム（NCEP）は既存の冠動脈疾患を有する患者を上昇LDL-Cの積極的管理を必要とする特別なクラスとして認識する。

## 【0014】

アムロジピンは、如何なる特定の労作レベルにおける速度・圧力積（rate pressure product）をも、したがって心筋酸素必要量をも減ずる総末梢抵抗（Total Peripheral Resistance）又は後負荷を軽減することによって、活動性狭心症（exertional angina pectoris）を有する患者における心筋虚血を予防するために役立つ。血管痙攣性狭心症を有する患者では、アムロジピンが収縮を妨害し、したがって、心筋酸素供給を回復することが実証されている。さらに、アムロジピンが冠動脈を拡張することによって心筋酸素供給を高めることが判明している。

## 【0015】

高血圧はしばしば高脂血症と共存し、両方は心臓疾患を発生させて最後には心臓イベントを結果として生じる主要なリスクファクターであると見なされている。このリスクファクター群は恐らく共通の機構によると考えられる。さらに、高血圧の管理に対する患者コンプライアンスは高脂血症に対する患者コンプライアンスよりも一般に良好である。それ故、患者がこれらの状態の両方を治療する単一療法を有することが有利であると考えられる。

## 【0016】

冠動脈心臓病は、出現率と重症度とが対象における脂質プロファイル、糖尿病の存在及び性別によって影響される多因性疾患である。出現率は喫煙と、高血圧に随伴する左心室肥大によっても影響される。冠動脈心臓病のリスクを有意に減ずるためには、リスクの全範囲を管理することが重要である。例えば、高血圧関与試験は冠動脈心臓病による心血管系死亡率の完全な正常化を実証することができていない。冠動脈疾患を有する患者及び有さない患者におけるコレステロール合成阻害剤による治療は、心血管系の罹患率と死亡率とのリスクを減ずる。

## 【0017】

Framingham Heart Study、成人男性及び女性についての進行中の有望な研究は、ある一定のリスクファクターを用いて、冠動脈心臓病の発症を予測することができることを示している（Wilson等、Am. J. Cardiol. 1987、59（14）：91G - 94Gを参照のこと）。これらの要因は年齢、性、総コレステロールレベル、高密度リポタンパク質（HDL）レベル、収縮期血圧、紙巻煙草喫煙、グルコース不耐性及び心臓拡大（心電図、エコー心電図での左心室肥大、又は胸部X線での拡大心臓）を包含する。心血管系イベントの条件付き確率の算出を可能にする多変数対数関数を用いて、計算機及びコンピューターをプログラムすることができる。Framingham研究に参加した5,209人の男女の経験に基づいた、これらの測定が可変なフォローアップ期間にわたる冠動脈疾患リスクを推定する。モデル化出現率は任意に選択された6年間の間隔にわたって1%未満から80%を超えるまでに及ぶ。しかし、これらの出現率は典型的に10%未満であり、男性では45%を超えることは稀であり、女性では25%を超えることは稀である。

## 【0018】

Kramsch等、Journal of Human Hypertension（1995）（Suppl. 1）、53 - 59は、アテローム硬化症の治療への、アムロジピンを含めたカルシウムチャンネル遮断薬の使用を開示している。この参考文献はさらに、アムロジピンと脂質軽減剤との組み合わせによって、アテローム硬化症を治療することができることを示唆している。ヒトでの試験は、早期アテローム硬化症性病変の治療にカルシウムチャンネル遮断薬が有利な効果を有することを示している（例えば、Lichtlen, P. R. 等、冠動脈疾患の血管造影法的進行のニフェジピンによる遅延、Lancet、1990、335、1109 - 13；及びWaters, D. 等、冠動脈アテロー



ム硬化症の進行に対するカルシウムチャンネル遮断薬の効果を評価するための対照付き臨床試験、Circulation、1990、82、1940 - 53を参照のこと)。米国特許第4,681,893号は、アトルバスタチンを含めた、ある一定のスタチンが脂血症軽減剤であり、このようなものとして、アテローム硬化症の治療に有用であることを開示している。Jukema等、Circulation、1995 (Suppl. 1)、1 - 197は、カルシウムチャンネル遮断薬が脂質低減剤(例えば、HMG - CoAレダクターゼ阻害剤)、特にプラバスタチンと組み合わせると相乗的に作用するという証拠があることを開示している。Orekhov等、Cardiovascular Drugs and Therapy、1997、11、350は、アテローム硬化症の治療へのアムロジピンとロバスタチンとの併用を開示している。

【0019】

#### 発明の概要

本発明は、a. ある量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と；b. ある量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と；c. 医薬として許容できるキャリア又は希釈剤とを含む、但し、前記血圧降下薬がアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない医薬組成物(以下では“組成物A”と呼ぶ)に関する。

10

【0020】

本発明は、特に、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A - IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬、血管拡張薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、組成物Aの医薬組成物(以下では“組成物AA”と呼ぶ)に関する。

【0021】

本発明はいっそう詳しくは、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、組成物AAの医薬組成物(以下では“組成物AB”と呼ぶ)に関する。

20

【0022】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬であり、前記カルシウムチャンネル遮断薬がベラパミル、ジルチアゼム、ミベフラジル、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン又はフェロジピンである、組成物ABの医薬組成物(以下では“組成物AC”と呼ぶ)に関する。

【0023】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記カルシウムチャンネル遮断薬がフェロジピン又はニフェジピンである、組成物ACの医薬組成物に関する。

30

【0024】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がACE阻害剤であり、前記ACE阻害剤がベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル又はトランドラプリルである、組成物ABの医薬組成物にも関する。

【0025】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がA - IIアンタゴニストであり、前記A - IIアンタゴニストがロサルタン、イルベサルタン又はバルサルタンである、組成物ABの医薬組成物にも関する。

【0026】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬が利尿薬であり、前記利尿薬がアミロリド又はベンドロフルメチアジドである、組成物ABの医薬組成物にも関する。

40

【0027】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がカルベジロールである、組成物ABの医薬組成物にも関する。

【0028】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がドキサゾシン、プラゾシン又はトリマゾシンである、組成物ABの医薬組成物にも関する。

50

## 【0029】

本発明はまた、治療を必要とする哺乳動物において治療効果を得るために第2医薬組成物と併用される第1医薬組成物(以下では組成物Bと呼ぶ)であって、その効果が前記第1医薬組成物と第2医薬組成物とを別々に投与することによって得られる治療効果の合計よりも大きく、第2医薬組成物がある量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤を含み、前記第1医薬組成物がある量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤を含む、但し、前記血圧降下薬がアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない前記医薬組成物にも関する。

## 【0030】

本発明は特に、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、組成物Bの医薬組成物(以下では、“組成物BA”と呼ぶ)に関する。

## 【0031】

本発明はいっそう詳しくは、前記第2医薬組成物がアトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、組成物BAの医薬組成物(以下では、“組成物BB”と呼ぶ)に関する。

## 【0032】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬であり、前記カルシウムチャンネル遮断薬がベラパミル、ジルチアゼム、ミベフラジル、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン又はフェロジピンである、組成物BBの医薬組成物(以下では、“組成物BC”と呼ぶ)に関する。

## 【0033】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記カルシウムチャンネル遮断薬がフェロジピン又はニフェジピンである、組成物BCの医薬組成物に関する。

## 【0034】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がACE阻害剤であり、前記ACE阻害剤がベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル又はトランドラプリルである、組成物BBの医薬組成物に関する。

## 【0035】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がA-IIアンタゴニストであり、前記A-IIアンタゴニストがロサルタン、イルベサルタン又はバルサルタンである、組成物Bの医薬組成物に関する。

## 【0036】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記血圧降下薬が利尿薬であり、前記利尿薬がアミロリド又はベンドロフルメチアジドである、組成物BBの医薬組成物にも関する。

## 【0037】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がカルベジロールである、組成物BBの医薬組成物にも関する。

## 【0038】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がドキサゾシン、プラゾシン又はトリマゾシンである、組成物BBの医薬組成物にも関する。

## 【0039】

本発明はまた、治療を必要とする哺乳動物において治療効果を得るために第2医薬組成物と併用される第1医薬組成物(以下では、“組成物C”と呼ぶ)であって、その効果が前記第1医薬組成物と第2医薬組成物とを別々に投与することによって得られる治療効果の合計よりも大きく、第2医薬組成物がある量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤を含み、前記第1医薬組成物がある量のアト

10

20

30

40

50

ルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤を含む、但し、前記血圧降下薬がアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない前記医薬組成物にも関する。

【0040】

本発明は特に、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、組成物Cの医薬組成物（以下では、“組成物CA”と呼ぶ）に関する。

【0041】

本発明はいっそう詳しくは、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、組成物CAの医薬組成物（以下では、“組成物CB”と呼ぶ）に関する。

10

【0042】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬であり、前記カルシウムチャンネル遮断薬がベラパミル、ジルチアゼム、ミベフラジル、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン又はフェロジピンである、組成物CBの医薬組成物（以下では、“組成物CC”と呼ぶ）に関する。

【0043】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記カルシウムチャンネル遮断薬がフェロジピン又はニフェジピンである、組成物CCの医薬組成物に関する。

【0044】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がACE阻害剤であり、前記ACE阻害剤がベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル又はトランドラプリルである、組成物CBの医薬組成物にも関する。

20

【0045】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がA-IIアンタゴニストであり、前記A-IIアンタゴニストがロサルタン、イルベサルタン又はバルサルタンである、組成物CBの医薬組成物にも関する。

【0046】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬が利尿薬であり、前記利尿薬がアミロリド又はベンドロフルメチアジドである、組成物CBの医薬組成物にも関する。

30

【0047】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がカルベジロールである、組成物CBの医薬組成物に関する。

【0048】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がアドレナリン受容体遮断薬であり、前記アドレナリン受容体遮断薬がドキサゾシン、プラゾシン又はトリマゾシンである、組成物CBの医薬組成物に関する。

【0049】

本発明は特に、前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、組成物Bの医薬組成物にも関する。

40

【0050】

本発明は特に、前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、組成物BBの医薬組成物に関する。

【0051】

本発明は特に、前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、組成物Cの医薬組成物にも関する。

50

## 【0052】

本発明は特に、前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、組成物CBの医薬組成物にも関する。

## 【0053】

本発明はまた、治療を必要とする哺乳動物において治療効果を得るために第2組成物と併用される第1医薬組成物(以下では、“組成物D”と呼ぶ)であって、その効果が前記第1医薬組成物と第2医薬組成物とを別々に投与することによって得られる治療効果よりも大きく、第2医薬組成物がある量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤を含み、前記第1医薬組成物がある量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤を含む、但し、前記血圧降下薬がアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない前記医薬組成物にも関する。

10

## 【0054】

本発明は特に、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、組成物Dの医薬組成物(以下では、“組成物DA”と呼ぶ)に関する。

## 【0055】

本発明はいっそう詳しくは、前記第2医薬組成物がアトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、組成物DAの医薬組成物(以下では、“組成物DB”と呼ぶ)に関する。

20

## 【0056】

本発明は特に、前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、組成物Dの医薬組成物にも関する。

## 【0057】

本発明はまた、前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、組成物DBの医薬組成物にも関する。

## 【0058】

本発明はまた、治療を必要とする哺乳動物において治療効果を得るために第2医薬組成物と併用される第1医薬組成物(以下では、“組成物E”と呼ぶ)であって、その効果が前記第1医薬組成物と第2医薬組成物とを別々に投与することによって得られる治療効果よりも大きく、第2医薬組成物がある量の血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤を含み、前記第1医薬組成物がある量のアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤を含む、但し、前記血圧降下薬がアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない前記医薬組成物にも関する。

30

## 【0059】

本発明は特に、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、組成物Eの医薬組成物(以下では、“組成物EA”と呼ぶ)に関する。

40

## 【0060】

本発明はいっそう詳しくは、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、組成物EAの医薬組成物(以下では、“組成物EB”と呼ぶ)に関する。

## 【0061】

本発明は特に、前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、組成物Eの医薬組成物にも関する。

## 【0062】

本発明は特に、前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂

50

血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、組成物EBの医薬組成物にも関する。

【0063】

本発明は特に、哺乳動物において治療効果を得るためのキット（以下では、“キットA”と呼ぶ）であって、a. 第1単位剤形中のある量のアトルバスタチン又は医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤と；b. 第2単位剤形中のある量の血圧降下薬又は医薬として許容できる塩と医薬として許容できるキャリア又は希釈剤と；c. 前記第1剤形と第2剤形を含有するための容器手段とを含む、但し、前記血圧降下薬がアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない前記キットにも関する。

【0064】

本発明は特に、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、キットAのキット（以下では、“キットAA”と呼ぶ）に関する。

【0065】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、キットAAのキット（以下では、“キットAB”と呼ぶ）に関する。

【0066】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記治療効果が抗狭心症性；抗アテローム硬化症性；血圧降下性及び脂血症軽減性であるか；又は心臓リスク管理に有効である、キットABのキットに関する。

【0067】

本発明はまた、治療的処置を必要とする哺乳動物を治療する方法（以下では“方法A”と呼ぶ）であって、（a）アトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩である第1化合物のある一定量と；（b）血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩である第2化合物のある一定量とを前記哺乳動物に投与することを含み、前記第1化合物と前記第2化合物とがそれぞれ任意にかつ独立的に医薬として許容できるキャリア又は希釈剤と共に投与される、但し、前記血圧降下薬がアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない前記方法にも関する。

【0068】

本発明は特に、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩を含む、方法Aの方法（以下では、“方法AA”と呼ぶ）に関する。

【0069】

本発明はいっそう詳しくは、前記血圧降下薬がカルシウムチャンネル遮断薬、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬又はアドレナリン受容体遮断薬である、方法AAの方法（以下では、“方法AB”と呼ぶ）に関する。

【0070】

本発明は特に、前記第1化合物と前記第2化合物とを、どちらの順でも、連続的に投与する、方法Aの方法（以下では、“方法AC”と呼ぶ）にも関する。

【0071】

本発明は特に、前記第1化合物と前記第2化合物とを同時に投与する、方法Aの方法（以下では、“方法AD”と呼ぶ）にも関する。

【0072】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記第1化合物と前記第2化合物とを、どちらの順でも、連続的に投与する、方法ABの方法（以下では、“方法AE”と呼ぶ）にも関する。

【0073】

本発明はさらにいっそう詳しくは、前記第1化合物と前記第2化合物とを同時に投与する、方法ABの方法（以下では、“方法AF”と呼ぶ）にも関する。

【0074】

本発明は特に、前記治療的処置が血圧降下性及び高脂血症軽減性治療を含む、方法Aの方法にも関する。

10

20

30

40

50

## 【0075】

本発明は特に、前記治療的処置が血圧降下性及び高脂血症軽減性治療を含む、方法AEの方法にも関する。

## 【0076】

本発明は特に、前記治療的処置が血圧降下性及び高脂血症軽減性治療を含む、方法AFの方法にも関する。

## 【0077】

本発明は特に、前記治療的処置が抗狭心症治療を含む、方法Aの方法にも関する。

## 【0078】

本発明は特に、前記治療的処置が抗狭心症治療を含む、方法AEの方法にも関する。

10

## 【0079】

本発明は特に、前記治療的処置が抗狭心症治療を含む、方法AFの方法にも関する。

## 【0080】

本発明は特に、前記治療的処置が心臓リスク管理を含む、方法Aの方法に関する。

## 【0081】

本発明は特に、前記治療的処置が心臓リスク管理を含む、方法AEの方法に関する。

## 【0082】

本発明は特に、前記治療的処置が心臓リスク管理を含む、方法AFの方法に関する。

## 【0083】

本発明は特に、前記治療的処置がアテローム硬化症の治療を含む、方法Aの方法にも関する。

20

## 【0084】

本発明は特に、前記治療的処置がアテローム硬化症の治療を含む、方法AEの方法にも関する。

## 【0085】

本発明は特に、前記治療的処置がアテローム硬化症の治療を含む、方法AFの方法にも関する。

## 【0086】

アムロジピンは、ジヒドロピリジン環の4位置における対称性のためにラセミ化合物である。R及びSエナンチオマーは、Arrowsmith等、J. Med. Chem. 1986、29、1696によって述べられているように製造することができる。カルシウムチャンネル阻害活性はS(-)異性体と、R(+)形とS(-)形とを含有するラセミ混合物とに実質的に限定される(国際特許出願第PCT/EP94/02697号を参照のこと)。R(+)異性体は殆ど又は全くカルシウムチャンネル阻害活性を有さない。しかし、R(+)異性体は平滑筋細胞移動の強力な阻害剤である。したがって、R(+)異性体はアテローム硬化症の治療又は予防に有用である(国際特許出願第PCT/EP95/00847号を参照のこと)。上記に基づくと、熟練した人は本発明の組み合わせに用いるためにR(+)異性体、S(-)異性体、及びR(+)形とS(-)形とのラセミ混合物を選択することができる。

30

## 【0087】

本明細書に用いる場合に、“心臓リスク”なる用語は、対象が例えば心筋梗塞、心拍停止、心不全、心臓虚血のような、将来の不利な心臓イベントに悩む見込みを意味する。心臓リスクは上述したFramingham Risk Equationを用いて算出される。“心臓リスク管理”なる用語は、将来の不利な心臓イベントのリスクが実質的に減少することを意味する。

40

## 【0088】

アトルバスタチン又はアトルバスタチンの医薬として許容できる塩と組み合わせて用いられる、ある一定の血圧降下薬が酸部分又は塩基部分を含有して、それぞれ、塩基と反応してカチオン塩を形成しうるか又は酸と反応して酸付加塩を形成しうることは、当業者によって認識されるであろう。本明細書に開示される血圧降下薬の医薬として許容できる塩の総ては本発明の組み合わせの範囲内に含まれる。

## 【0089】

50

### 発明の詳細な説明

本発明の医薬組成物はアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と、血圧降下薬又はその医薬として許容できる塩とを含む。

#### 【0090】

アトルバスタチンは、米国特許第4,681,893号(本明細書に援用される)に述べられているように容易に製造することができる。現在Lipitor(登録商標)として販売されている、アトルバスタチンのヘミカルシウム塩は米国特許第5,273,995号(本明細書に援用される)に述べられているように容易に製造することができる。

#### 【0091】

“医薬として許容できる塩”なる表現は、医薬として許容できる酸付加塩と医薬として許容できるカチオン塩の両方を含む。“医薬として許容できるカチオン塩”なる表現は、非限定的に、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム及びカリウム)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム及びマグネシウム)、アルミニウム塩、アンモニウム塩、並びに例えばベンザチン(N,N'-ジベンジルエチレンジアミン)、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、ベネタミン(N-ベンジルフェネチルアミン)、ジエチルアミン、ピペラジン、トロメタミン(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)及びプロカインのような有機アミンによる塩を定義するように意図される。“医薬として許容できる酸付加塩”なる表現は、非限定的に、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩(メシレート)及びp-トルエンスルホン酸塩(トシレート)のような塩を定義するように意図される。

#### 【0092】

アトルバスタチンのヘミカルシウム塩の他に、他の医薬として許容できるカチオン塩は、補助溶媒(co-solvent)中でアトルバスタチンの遊離酸形を適当な塩基、通常は1当量と反応させることによって容易に製造することができる。典型的な塩基は水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、カリウムメトキシド、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、ベンザチン、コリン、ジエタノールアミン、ピペラジン及びトロメタミンである。塩は乾燥までの濃縮によって又は非溶媒の添加によって単離する。多くの場合に、好ましくは、酸の溶液にカチオンの異なる塩(ナトリウム又はカリウムのエチルヘキサン酸塩、酸化マグネシウム)の溶液を混合し、溶媒(例えば、酢酸エチル)を用いることによって塩を製造して、溶媒から所望のカチオン塩が沈降するか、又は所望のカチオン塩を他のやり方で濃縮及び/又は非溶媒の添加によって単離することができる。アトルバスタチンの酸付加塩は、アトルバスタチンの遊離塩基形を適当な酸と反応させることによって、容易に製造することができる。塩が一塩基酸の塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩)、二塩基酸の水素形の塩(例えば、硫酸水素塩、コハク酸塩)又は三塩基酸の二水素形の塩(リン酸二水素塩、クエン酸塩)である場合には、少なくとも1モル当量の酸、通常はモル過剰な酸が用いられる。しかし、例えば、硫酸塩、ヘミコハク酸塩、リン酸水素塩又はリン酸塩のような塩が望ましい場合には、酸の適切でかつ正確な化学当量が用いられる。遊離塩基と酸とを補助溶媒中で通常混合して、これから所望の塩が沈降するか、又は所望の塩を他のやり方で濃縮及び/又は非溶媒の添加によって単離することができる。

#### 【0093】

本発明の組み合わせに用いられる血圧降下薬の医薬として許容できる酸付加塩とカチオン塩とは、アトルバスタチンの医薬として許容できる酸付加塩とカチオン塩との製造に関して述べた方法と同様な方法で、但し、アトルバスタチンの代わりに所望の血圧降下薬を用いて製造することができる。

#### 【0094】

本発明によって用いることができる血圧降下薬は、カルシウムチャンネル遮断薬(アムロジピンとその医薬として許容できる酸付加塩を除く)、ACE阻害剤、A-IIアンタゴニスト、利尿薬、アドレナリン受容体遮断薬、血管拡張薬及びアドレナリン受容体遮断薬

を含めた、多様な種類の要素である。

【0095】

本発明の範囲内であるカルシウムチャンネル遮断薬は、非限定的に、米国特許第3,962,238号又は米国再発行特許第30,577号に開示されているように製造することができるベブリジル；米国特許第4,567,175号に開示されているように製造することができるクレンチアゼム；米国特許第3,562,号に開示されているように製造することができるジルチアゼム；米国特許第3,262,977号に開示されているように製造することができるフェンジリン；米国特許第3,261,859号に開示されているように製造することができるガロパミル；米国特許第4,808,605号に開示されているように製造することができるミベフラジル；米国特許第3,152,173号に開示されているように製造することができるプレニラミン；米国特許第4,786,635号に開示されているように製造することができるセモチアジル；米国特許第3,371,014号に開示されているように製造することができるテロジリン；米国特許第3,261,859号に開示されているように製造することができるペラパミル；米国特許第4,572,909号に開示されているように製造することができるアラニピン；米国特許第4,220,649号に開示されているように製造することができるバミジピン；ヨーロッパ特許出願公開第106,275号に開示されているように製造することができるベニジピン；米国特許第4,672,068号に開示されているように製造することができるシルニジピン；米国特許第4,885,284号に開示されているように製造することができるエフォニジピン；米国特許第4,952,592号に開示されているように製造することができるエルゴジピン；米国特許第4,264,611号に開示されているように製造することができるフェロジピン；米国特許第4,466,972号に開示されているように製造することができるイスラジピン；米国特許第4,801,599号に開示されているように製造することができるラシジピン；米国特許第4,705,797号に開示されているように製造することができるレルカニジピン；米国特許第4,892,875号に開示されているように製造することができるマニジピン；米国特許第3,985,758号に開示されているように製造することができるニカルジピン；米国特許第3,485,847号に開示されているように製造することができるニフェジピン；米国特許第4,338,322号に開示されているように製造することができるニルバジピン；米国特許第3,799,934号に開示されているように製造することができるニモジピン；米国特許第4,154,839号に開示されているように製造することができるニソルジピン；米国特許第3,799,934号に開示されているように製造することができるニトレンジピン；米国特許第2,882,271号に開示されているように製造することができるシンナリジン；米国特許第3,773,939号に開示されているように製造することができるフルナリジン；米国特許第3,297,104号に開示されているように製造することができるリドフラジン；米国特許第4,663,325号に開示されているように製造することができるロメリジン；ハンガリー特許第151,865号に開示されているように製造することができるベンシクラン (bencyclane)；ドイツ特許第1,265,758号に開示されているように製造することができるエタフェノン；英国特許第1,025,578号に開示されているように製造することができるペルヘキシリンを包含する。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

10

20

30

【0096】

本発明の範囲内であるアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE阻害剤) は、非限定的に、米国特許第4,248,883号に開示されているように製造することができるアラセプリル；米国特許第4,410,520号に開示されているように製造することができるベナゼプリル；米国特許第4,046,889号及び第4,105,776号に開示されているように製造することができるカプトプリル；米国特許第4,452,790号に開示されているように製造することができるセロナプリル；米国特許第4,385,051号に開示されているように製造することができるデラプリル；米国特許第4,374,829号に開示されているように製造することができるエナラプリル；米国特許第4,337,201号に開示されているように製造することができるホシノプリル；米国特許第4,508,727号に開示されているように製造することができるイマダプリル；米国特許第4,555,502号に開示されているように製造することがで

40

50



きるリシノプリル；ベルギー特許第893，553号に開示されているように製造することができるモベルトプリル；米国特許第4，508，729号に開示されているように製造することができるペリンドプリル；米国特許第4，344，949号に開示されているように製造することができるキナプリル；米国特許第4，587，258号に開示されているように製造することができるラミプリル；米国特許第4，470，972号に開示されているように製造することができるスピラプリル；米国特許第4，699，905号に開示されているように製造することができるテモカプリル；及び米国特許第4，933，361号に開示されているように製造することができるトランドラプリルを包含する。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

【0097】

本発明の範囲内であるアンギオテンシン-IIアンタゴニスト(A-IIアンタゴニスト)は、非限定的に、米国特許第5，194，444号に開示されているように製造することができるカンデサルタン；米国特許第5，185，351号に開示されているように製造することができるエプロサルタン；米国特許第5，270，317号に開示されているように製造することができるイルベサルタン；米国特許第5，138，069号に開示されているように製造することができるロサルタン(losartan)；及び米国特許第5，399，578号に開示されているように製造することができるバルサルタンを包含する。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

【0098】

本発明の範囲内である アドレナリン受容体遮断薬(ベータ遮断薬又は 遮断薬)は、非限定的に、米国特許第3，857，952号に開示されているように製造することができるアセプトロール；オランダ特許出願第6，605，692号に開示されているように製造することができるアルプレノロール；米国特許第4，217，305号に開示されているように製造することができるアモスラロール；米国特許第3，932，400号に開示されているように製造することができるアロチノロール；米国特許第3，663，607号又は第3，836，671号に開示されているように製造することができるアテノロール；米国特許第3，853，923号に開示されているように製造することができるベフノロール；米国特許第4，252，984号に開示されているように製造することができるベタキシノロール；米国特許第3，857，981号に開示されているように製造することができるベバントロール；米国特許第4，171，370号に開示されているように製造することができるピソプロロール；米国特許第4，340，541号に開示されているように製造することができるボピンドロール；米国特許第3，663，570号に開示されているように製造することができるブクモロール(bucumolol)；米国特許第3，723，476号に開示されているように製造することができるブフェトロール；米国特許第3，929，836号に開示されているように製造することができるブフェラロール；米国特許第3，940，489号及び第3，961，071号に開示されているように製造することができるブニトロロール；米国特許第3，309，406号に開示されているように製造することができるブランドロール；フランス特許第1，390，056号に開示されているように製造することができるブチリジン；米国特許第4，252，825号に開示されているように製造することができるプトフィロロール；ドイツ特許第2，240，599号に開示されているように製造することができるカラゾロール；米国特許第3，910，924号に開示されているように製造することができるカルテオロール；米国特許第4，503，067号に開示されているように製造することができるカルベジロール；米国特許第4，034，009号に開示されているように製造することができるセリプロロール；米国特許第4，059，622号に開示されているように製造することができるセタモロール；ドイツ特許第2，213，044号に開示されているように製造することができるクロラノロール；Clifton等、Journal of Medicinal Chemistry、198、25、670に開示されているように製造することができるジレバロール；ヨーロッパ特許出願公開第41，491号に開示されているように製造することができるエパノロール；米国特許第4，045，482号に開示されているように製造することができるインデノロール；米国特許第4，012，444号に開示されているように製造することができるラベタロール；米国特許第4，463，176号に開示されているように製造することができるレボブノロール；S

10

20

30

40

50

eeman等、*Helv. Chim. Acta.*、1971、54、241に開示されているように製造することができるメピンドロール；チェコスロバキア特許出願第128,471号に開示されているように製造することができるメチプラノロール；米国特許第3,873,600号に開示されているように製造することができるメトプロロール；米国特許第3,501,7691号に開示されているように製造することができるモプロロール；米国特許第3,935,267号に開示されているように製造することができるナドロール；米国特許第3,819,702号に開示されているように製造することができるナドキシロール；米国特許第4,654,362号に開示されているように製造することができるネビバロール；米国特許第4,394,382号に開示されているように製造することができるニプラジロール；英国特許第1,077,603号に開示されているように製造することができるオキシプレノロール(oxprenolol)；米国特許第3,551,493号に開示されているように製造することができるペルプトロール；スイス特許第469,002号及び第472,404号に開示されているように製造することができるピンドロール；米国特許第3,408,387号に開示されているように製造することができるプラクトロール；英国特許第909,357号に開示されているように製造することができるプロネタロール；米国特許第3,337,628号及び第3,520,919号に開示されているように製造することができるプロプラノロール；Uloth等、*Journal of Medicinal Chemistry*、1966、9、88に開示されているように製造することができるソタロール；ドイツ特許第2,728,641号に開示されているように製造することができるスフィナロール；米国特許第3,935,259号及び第4,038,313号に開示されているように製造することができるタリンドール(talindol)；米国特許第3,960,891号に開示されているように製造することができるテルタトロール；米国特許第4,129,565号に開示されているように製造することができるチリソロール；米国特許第3,655,663号に開示されているように製造することができるチモロール；米国特許第3,432,545号に開示されているように製造することができるトリプロロール；及び米国特許第4,018,824号に開示されているように製造することができるキシベノロール(xibenolol)を包含する。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

10

20

30

40

#### 【0099】

本発明の範囲内である アドレナリン受容体遮断薬(アルファ遮断薬又は 遮断薬)は、非限定的に、米国特許第4,217,307号に開示されているように製造することができるアモスラロール；米国特許第3,932,400号に開示されているように製造することができるアロチノロール；米国特許第4,252,721号に開示されているように製造することができるダピブラゾール；米国特許第4,188,390号に開示されているように製造することができるドキサゾシン；米国特許第3,399,192号に開示されているように製造することができるフェンスピリド(fenspiride)、米国特許第3,527,761号に開示されているように製造することができるインドラミン；上記で開示されたように製造することができるラベトロール；米国特許第3,997,666号に開示されているように製造することができるナフトピジル(naftopidil)；米国特許第3,228,943号に開示されているように製造することができるニセルゴリン(nicergoline)；米国特許第3,511,836号に開示されているように製造することができるプラゾシン；米国特許第4,703,063号に開示されているように製造することができるタムスロシン；米国特許第2,161,938号に開示されているように製造することができるトラゾリン；米国特許第3,669,968号に開示されているように製造することができるトリマゾシン；当業者に周知の方法によって天然ソースから単離することができるヨヒムピン(yohimbine)を包含する。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

#### 【0100】

本明細書で用いる場合の“血管拡張薬”なる用語は、脳血管拡張薬、冠血管拡張薬及び末梢血管拡張薬を包含するように意図される。本発明の範囲内の脳血管拡張薬は、非限定的に、上記で開示されたように製造することができるベンシクラン；上記で開示されたように製造することができるシンナリジン；Kennedy等、*Journal of the American Chemical Society*、1955、77、250に開示されているように天然ソースから単離することができる、又はKennedy等、*Journal of Biological Chemistry*、1956、222、185に開示

50

されたように製造することができるシチコリン；米国特許第3, 663, 597号に開示されているように製造することができるシ克蘭デレート(cyclandelate)；ドイツ特許第1, 910, 481号に開示されているように製造することができるシクロニケート；英国特許第862, 248号に開示されているように製造することができるジイソプロピルアミンジクロロアセテート；Hermann等、Journal of the American Chemical Society、1979、101、1540に開示されているように製造することができるエブマモニン；米国特許第4, 678, 783号に開示されているように製造することができるファスジル；米国特許第3, 818, 021号に開示されているように製造することができるフェノキセジル；米国特許第3, 773, 939号に開示されているように製造することができるフルナリジン；米国特許第3, 850, 941号に開示されているように製造することができるイブジラスト；米国特許第3, 509, 164号に開示されているように製造することができるイフェンプロジル；米国特許第4, 663, 325号に開示されているように製造することができるロメリジン；米国特許第3, 334, 096号に開示されているように製造することができるナフロニル；Blicke等、Journal of the American Chemical Society、1942、64、1722に開示されているように製造することができるニカメテート；上記で開示されたように製造することができるノセルゴリン；米国特許第3, 799, 934号に開示されているように製造することができるニモジピン；Goldberg、Chem. Prod. Chem. News、1954、17、371において考察されているように製造することができるパパペリン；ドイツ特許第860, 217号に開示されているように製造することができるペンチフィリン；米国特許第3, 563, 997号に開示されているように製造することができるチノフェドリン；米国特許第3, 770, 724号に開示されているように製造することができるピンカミン；米国特許第4, 035, 750号に開示されているように製造することができるピンボセチン；及び米国特許第2, 500, 444号に開示されているように製造することができるピキジル(viquidil)を包含する。このような米国特許の総ての開示は、本明細書に援用される。

#### 【0101】

本発明の範囲内の冠血管拡張薬は、非限定的に、米国特許第3, 010, 965号に開示されているように製造することができるアモトリフェン；J. Chem. Soc. 1958、2426に開示されているように製造することができるベンダゾール；米国特許第3, 355, 463号に開示されているように製造することができるベンフロジルヘミスクシネート；米国特許第3, 012, 042号に開示されているように製造することができるベンジオダロン；英国特許第740, 932号に開示されているように製造することができるクロラシジン；米国特許第3, 282, 938号に開示されているように製造することができるクロモナル；英国特許第1, 160, 925号に開示されているように製造することができるクロベンフラール；当業者に周知の方法によってプロパンジオールから製造することができるクロニトレート（例えば、Annalen、1870、155、165を参照のこと）；米国特許第4, 452, 811号に開示されているように製造することができるクロリクロメン；米国特許第3, 532, 685号に開示されているように製造することができるジラゼップ(dilazep)；英国特許第807, 826号に開示されているように製造することができるジピリダモール；ドイツ特許第2, 521, 113号に開示されているように製造することができるドロブレニラミン；英国特許第803, 372号及び第824, 547号に開示されているように製造することができるエフロキセート；当業者に周知の方法によってエリトリトールのニトロ化によって製造することができるエリトリチルテトラニトレート；ドイツ特許第1, 265, 758号に開示されているように製造することができるエタフェノン；米国特許第3, 262, 977号に開示されているように製造することができるフェンジリン；ドイツ特許第2, 020, 464号に開示されているように製造することができるフローレジル；ソ連特許第115, 905号に開示されているように製造することができるガングレフェン；米国特許第2, 357, 985号に開示されているように製造することができるヘキセストロール；米国特許第3, 267, 103号に開示されているように製造することができるヘキソベンジン；スウェーデン特許第168, 308号に開示されているように製造することができるイトラミントシレート；Baxter等、Journal of the Chemical Society、1949、S30に開示されているように製造する

ことができるケリン(khellin)；米国特許第3,267,104号に開示されているように製造することができるリドフラジン；当業者に周知の方法によってマンニトールのニトロ化によって製造することができるマンニトールヘキサニトレート；米国特許第3,119,826号に開示されているように製造することができるメジバジン；ニトログリセリン；当業者に周知の方法によってペンタエリトリトールのニトロ化によって製造することができるペンタエリトリトールテトラニトレート；ドイツ特許第638,422-3号に開示されているように製造することができるペントリニトロール；上記で開示されたように製造することができるペルヘキシリン；

米国特許第3,350,400号に開示されているように製造することができるピメフィリン；  
 米国特許第3,152,173号に開示されているように製造することができるプレニラミン；  
 フランス特許第1,103,113号に開示されているように製造することができるプロパチルニトレート；東ドイツ特許第55,956号に開示されているように製造することができるトラピジル；米国特許第2,769,015号に開示されているように製造することができるトリクロミル；米国特許第3,262,852号に開示されているように製造することができるトリメタジジン；当業者に周知の方法によって、トリエタノールアミンのニトロ化とその後のリン酸による沈殿によって製造することができるトルニトレートホスフェート(trolnirate phosphate)；米国特許第2,816,118号及び第2,980,699号に開示されているように製造することができるビスナジンを包含する。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

10

#### 【0102】

20

本発明の範囲内の末梢血管拡張薬は、非限定的に、米国特許第2,970,082号に開示されているように製造することができるニコチン酸アルミニウム；Corrigan等、Journal of the American Chemical Society、1945、67、1894に開示されているように製造することができるパメタン；上記で開示されたように製造することができるベンシクラン；Walter等、Journal of the American Chemical Society、1941、63、2771に開示されているように製造することができるベータヒスチン；Hamburg等、Arch. Biochem. Biophys. 1958、76、252に開示されているように製造することができるブラジキニン；米国特許第4,146,643号に開示されているように製造することができるプロピンカミン；米国特許第3,542,870号に開示されているように製造することができるブフェニオード；米国特許第3,895,030号に開示されているように製造することができるブフロメジル；  
 米国特許第3,338,899号に開示されているように製造することができるブタラミン；  
 フランス特許第1,460,571号に開示されているように製造することができるセチエジル；  
 ドイツ特許第1,910,481号に開示されているように製造することができるシクロニケート；  
 ベルギー特許第730,345号に開示されているように製造することができるシネパジド；  
 上記で開示されたように製造することができるシンナリジン；上記で開示されたように製造することができるジイソプロピルアミンジクロロアセテート；英国特許第984,810号に開示されているように製造することができるエレドイシン；上記で開示されたように製造することができるフェノキセジル；米国特許第3,384,642号に開示されているように製造することができるヘプロニケート；上記で開示されたように製造することができるイフエンプロジル；  
 米国特許第4,692,464号に開示されているように製造することができる  
 イロプロスト；Badgett等、Journal of the American Chemical Society、1947、69、2907に開示されているように製造することができるイノシトールニアシネート；米国特許第3,056,836号に開示されているように製造することができるイソックススプリン；  
 Biochem. Biophys. Res. Commun. 1961、6、210に開示されているように製造することができるカリジン；ドイツ特許第1,102,973号に開示されているように製造することができるカリクレイン；ドイツ特許第905,738号に開示されているように製造することができるモキシシリト(moxisylyte)；上記で開示されたように製造することができるナフロニル；  
 上記で開示されたように製造することができるニカメテート；上記で開示されたように製造することができるニセルゴリン；スイス特許第366,523号に開示されているように製造することができるニコフラノース；米国特許第2,661,372号及び第2,661,373号に開示

30

40

50

されているように製造することができるニリドリン；上記で開示されたように製造することができるペンチフィリン；米国特許第3,422,107号に開示されているように製造することができるペントキシフィリン；米国特許第3,299,067号に開示されているように製造することができるピリベジル；Merck Index、第12版、Budaveri編集、New Jersey、1996、1353頁に引用された方法のいずれかによって製造することができるプロスタグランジンE<sub>1</sub>；ドイツ特許第2,334,404号に開示されているように製造することができるスロクチジル；米国特許第2,161,938号に開示されているように製造することができるトラゾリン；及びドイツ特許第1,102,750号又はKorbonits等、Acta. Pharm. Hung. 1968、38、98に開示されているように製造することができるキサランチノールニアシネートを包含する。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

10

## 【0103】

本発明の範囲内での“利尿薬”なる用語は、利尿性ベンゾチアジアジン誘導体、利尿性有機水銀剤、利尿性プリン、利尿性ステロイド、利尿性スルホンアミド誘導体、利尿性ウラシル及び他の利尿薬、例えば、オーストリア特許第168,063号に開示されているように製造することができるアマノジン；ベルギー特許第639,386号に開示されているように製造することができるアミロリド；Tschischibabin、Annalen、1930、479、303に開示されているように製造することができるアルブチン；オーストリア特許第168,063号に開示されているように製造することができるクロラザニル；米国特許第3,255,241号に開示されているように製造することができるエタクリン酸；米国特許第3,072,653号に開示されているように製造することができるエトゾリン；英国特許第856,409号に開示されているように製造することができるヒドラカルバジン；米国特許第3,160,641号に開示されているように製造することができるイソソルビド；マンニトール；Freudenberg等、Ber. 1957、90、957に開示されているように製造することができるメトチャルコン(metochalcone)；米国特許第4,018,890号に開示されているように製造することができるムゾリミン(muzolimine)；上記で開示されたように製造することができるペルヘキシリン；米国特許第3,758,506号に開示されているように製造することができるチクリナフェン；米国特許第3,081,230号に開示されているように製造することができるトリアムテレン；及び尿素を包含する意味である。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

20

## 【0104】

本発明の範囲内の利尿性ベンゾチアジアジン誘導体は、非限定的に、英国特許第902,658号に開示されているように製造することができるアルチアジド；ベンズチアジド、McManus等、136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City、1959年9月)、論文の要約集、13-0頁；米国特許第3,108,097号に開示されているように製造することができるベンジルヒドロクロロチアジド；英国特許第861,367号及び第885,078号に開示されているように製造することができるプチアジド；米国特許第2,809,194号及び第2,937,169号に開示されているように製造することができるクロロチアジド；米国特許第3,055,904号に開示されているように製造することができるクロルタリドン；ベルギー特許第587,225号に開示されているように製造することができるシクロペンチアジド；Whitehead等、Journal of Organic Chemistry、1961、26、2814に開示されているように製造することができるシクロチアジド；米国特許第3,009,911号に開示されているように製造することができるエピチアジド；英国特許第861,367号に開示されているように製造することができるエチアジド；米国特許第3,870,720号に開示されているように製造することができるフェンキゾン；米国特許第3,565,911号に開示されているように製造することができるインダパミド；米国特許第3,164,588号に開示されているように製造することができるヒドロクロロチアジド；米国特許第3,254,076号に開示されているように製造することができるヒドロフルメチアジド；Close等、Journal of the American Chemical Society、1960、82、1132に開示されているように製造することができるメチクロロチアジド；フランス特許第M2790号及び第1,365,504号に開示されているように製造することができるメチ克蘭；米国特許第3,360,518号に開示されているように製造することができるメトラゾン；ベルギー特許第620,829号に開示されているように製造することができるパラフ

30

40

50

ルチジド；米国特許第3,009,911号に開示されているように製造することができるポリチアジド；米国特許第2,976,289号に開示されているように製造することができるキネタゾン；Close等、Journal of the American Chemical Society、1960、82、1132に開示されているように製造することができるテクロチアジド；及びdeStevens等、Experientia、1960、16、113に開示されているように製造することができるトリクロルメチアジドを包含する。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

【0105】

本発明の範囲内の利尿性スルホンアミド誘導体は、非限定的に、米国特許第2,980,679号に開示されているように製造することができるアセタゾラミド；米国特許第3,188,329号に開示されているように製造することができるアムブシド；米国特許第3,665,002号に開示されているように製造することができるアゾセミド；米国特許第3,634,583号に開示されているように製造することができるブメタニド；英国特許第769,757号に開示されているように製造することができるブタゾラミド；米国特許第2,809,194号、第2,965,655号及び第2,965,656号に開示されているように製造することができるクロラミノフェナミド；Olivier、Rec. Trav. Chim. 1918、37、307に開示されているように製造することができるクロフェナミド；米国特許第3,459,756号に開示されているように製造することができるクロパミド；米国特許第3,183,243号に開示されているように製造することができるクロレキソロン；英国特許第851,287号に開示されているように製造することができるジスルファミド；英国特許第795,174号に開示されているように製造することができるエトキソラミド；米国特許第3,058,882号に開示されているように製造することができるフロセミド；米国特許第3,356,692号に開示されているように製造することができるメフルシド；米国特許第2,783,241号に開示されているように製造することができるメタゾラミド；米国特許第4,010,273号に開示されているように製造することができるピレタニド；米国特許第4,018,929号に開示されているように製造することができるトラセミド；日本特許第73,055,585号に開示されているように製造することができるトリパミド；及び米国特許第3,567,777号に開示されているように製造することができるキシパミドを包含する。このような米国特許の総ての開示は本明細書に援用される。

【0106】

さらに、アトルバスタチンとその医薬として許容できる塩とは水和物又は溶媒和物として生ずることも可能である。さらに、本発明によって使用可能である血圧降下薬とその医薬として許容できる塩も、水和物又は溶媒和物として生ずることが可能である。前記水和物と溶媒和物も本発明の範囲内である。

【0107】

本発明の医薬として許容できる組み合わせと方法とは総て、哺乳動物、特にヒトにおけるアテローム硬化症、狭心症及び、高血圧と高脂血症の両方の存在を特徴とする状態の治療に作用剤として治療的に用いるために適する。さらに、これらの疾患と状態は心臓疾患及び不利な心臓状態の発生に密接に関連するので、これらの組み合わせと方法は、抗アテローム硬化症薬、抗狭心症薬、血圧降下薬及び高脂血症軽減薬としてのそれらの作用のために心臓リスクの管理に有用である。

【0108】

哺乳動物(特にヒト)におけるアテローム硬化症の治療における薬剤としての本発明の化合物の有用性を、以下に述べる慣用的分析と臨床プロトコールとにおける本発明の化合物の活性によって実証する。

【0109】

アテローム硬化症の治療に対する、アトルバスタチン及び血圧降下薬の、単独及び組み合わせの効果

この研究は、冠動脈及び頸動脈の疾患の進行/後退に対するアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と、血圧降下薬との組み合わせの効果についての予想無作為化評価である。この研究は、アトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と血圧降下薬

10

20

30

40

50

との組み合わせが、確認された疾患を有する対象における冠動脈血管造影法又は頸動脈超音波の変化によって立証されるような、既存冠動脈疾患（CAD）の進行の遅速若しくは停止又は後退の惹起に有効であることを示すために用いられる。

【0110】

この研究は、少なくとも500人、好ましくは約780人～約1200人の対象についての二重盲検、プラセボ対照付き試験として行われる、冠動脈疾患の血管造影ドキュメンテーションである。この研究では約1200人の対象を試験することが、特に好ましい。対象は以下に述べるある一定の参加基準を満たした後に、研究に参加させる。

【0111】

**参加基準：**この試験への参加を認められた対象はある一定の基準を満たさなければならない。したがって、対象は、男性又は女性のいずれであっても、冠動脈血管造影が臨床的に適応される年齢の18歳～80歳である成人でなければならない。対象は、次の3年間にわたって介入を必要としないと思われると判定された、少なくとも1つのセグメント（非PTCA、非バイパス付き又は非MI血管）中に定量的冠動脈血管造影法（QCA）によるその後の評価時に、例えば30%～50%のような、かなりの限局性病変の血管造影的存在を有する。分析を受けるセグメントが干渉されていないことが、必要である。経皮経管冠動脈形成術（PTCA）はバルーンカテーテルの挿入によってセグメントに干渉するので、分析のためには非PTCAセグメントが必要である。分析すべきセグメントが例えば心筋梗塞（MI）のような血栓的イベントを受けていないことも必要である。したがって、非MI血管に対する要求がある。分析されるセグメントは、左主の、近位、中央及び遠位左前下行冠動脈、第1及び第2対角分岐、近位及び遠位左回旋冠動脈、第1又は最大空間の鈍角辺縁（obtuse marginal）冠動脈、近位、中央及び遠位右冠動脈を包含する。対象は、例えば血栓イベントのような干渉的イベント、又は例えばPTCAのような処置が生じていないという条件で、定性的血管造影図の時点で、又は定性的血管造影図を受け入れる前の3か月以内にカテーテリゼーション又は放射性核種脳室造影又はエコー心電図によって測定して40%より大きい駆出率を有する。

【0112】

一般に、患者数と、1つの施設の物理的限界とのために、この研究は複数の場所で行われる。研究への参加時に、対象は指定試験センターにおいて定量的冠動脈血管造影と、同時にBモード頸動脈超音波検査及び頸動脈コンプライアンス評価とを受ける。これは各対象の基底ラインを確立する。研究に参加したならば、対象は無作為に、血圧降下薬若しくはその医薬として許容できる塩（投与量は選択された特定の血圧降下薬若しくはその医薬として許容できる塩に依存する）とプラセボ、又はアトルバスタチン・カルシウム（80mg）とプラセボ、又は血圧降下薬若しくはその医薬として許容できる塩（投与量は選択された特定の血圧降下薬若しくはその医薬として許容できる塩に依存する）とアトルバスタチン・カルシウム（80mg）のいずれかを摂取する。アムロジピンベシレーートの遊離塩基形若しくは他の塩形又は該スタチンの遊離塩基形若しくは他の塩形が本発明に使用可能であることは、熟練した人によって理解されるであろう。該スタチン及びアムロジピンベシレーートのこれらの他の塩形の投与量の算出は、関与する種の分子量を基準にした簡単な比率を得ることによって容易に達成される。血圧降下薬の量は必要に応じて変化することができる。該スタチンの量は、医師によって80mgから下方に決められ、対象のために最適であるように定められる。対象は1～3年間モニターされ、一般に3年間が好ましい。頸動脈アテローム硬化症とコンプライアンスとのBモード頸動脈超音波評価は、研究を通して規則的な間隔で行われる。

【0113】

一般に、6か月間隔が適切である。典型的に、この評価はBモード超音波装置を用いて行われる。しかし、当業者はこの評価を実施する他の方法を用いることもできる。冠動脈血管造影は1～3年の治療期間の最後に行われる。基底ラインと、治療後血管造影図と、介入頸動脈Bモード超音波検査図とを、新しい病変と既存アテローム硬化症病変の進行とに關して評価する。動脈コンプライアンス測定値を基底ラインからの変化に關して、6か月間

10

20

30

40

50

の評価期間にわたって評価する。

【0114】

この研究の第1目的は、血圧降下薬とアトルバスタチンとの組み合わせがアテローム硬化症性病変を、臨床的冠動脈疾患を有する対象における定量的冠動脈血管造影法（QCA）によって測定して軽減することを実証することである。

【0115】

この研究の第1終点は、冠動脈系統の平均セグメント直径の平均値の変化である。したがって、動脈セグメントの直径をそのセグメントの長さに沿った種々な部分で測定する。次に、そのセグメントの平均直径を測定する。多くのセグメントの平均セグメント直径を測定した後に、セグメント平均値の総ての平均値を算出して、平均セグメント直径の平均値を得る。アトルバスタチン若しくはその医薬として許容できる塩とアムロジピン若しくはその医薬として許容できる酸付加塩とを摂取した対象の平均セグメント直径は、いっそう緩慢に減少し、完全に停止する、又は平均セグメント直径が増大する。これらの結果はアテローム硬化症の遅速な進行、アテローム硬化症の進行の停止及びアテローム硬化症の後退をそれぞれ表す。

10

【0116】

本発明の第2目的は、血圧降下薬と、アトルバスタチン若しくはその医薬として許容できる塩との組み合わせが、時間の関数として12の別々の壁セグメントにわたって平均化した最大内膜 - 中間厚さ(maximum intimal-medial thickness)

測定値 (Mean Max) の勾配によって測定したときに、アムロジピン若しくはその医薬として許容できる酸付加塩、又はアトルバスタチン若しくはその医薬として許容できる塩単独よりも、頸動脈におけるアテローム硬化症の進行速度を大きく低下させることである。アムロジピン若しくはその医薬として許容できる酸付加塩とアトルバスタチン若しくはその医薬として許容できる塩とを摂取した対象の内膜 - 中間厚さは、より大きく遅速して増大するか、増大を停止するか、又は減少する。これらの結果はアテローム硬化症の遅速な進行、アテローム硬化症の進行の停止及びアテローム硬化症の後退をそれぞれ表す。さらに、これらの結果を用いて、投与量決定を容易にすることができる。

20

【0117】

哺乳動物(特にヒト)における狭心症の治療における薬剤としての本発明の化合物の有用性を、以下に述べる慣用的分析と臨床プロトコールとにおける本発明の化合物の活性によって実証する。

30

【0118】

狭心症の治療に対する、アトルバスタチン及び血圧降下薬の、単独及び組み合わせの効果

この研究は、症候性狭心症の治療において組み合わせとして投与されたアトルバスタチン若しくはその医薬として許容できる塩と血圧降下薬との有効性を実証するための二重盲検、平行アーム、無作為化試験である。

【0119】

参加基準：心虚血の下記客観的徴候：(1) ECGから約1mm以上のストレス試験セグメント上昇；(2) 陽性トレッドミル・ストレス試験；(3) 超音波に対する新たな壁運動異常；又は(4) 顕著な定性的狭窄を示す冠動脈血管造影図のいずれかに関連した典型的な胸部痛の病歴を有する、18歳～80歳の男性又は女性である。一般に、約30～50%の狭窄が顕著であると見なされる。

40

【0120】

各対象を約10～32週間にわたって評価する。この研究を完成させるには少なくとも10週間が一般に必要である。この研究を完成させるために約200～800人、好ましくは約400人の対象が評価されることを保証するために、このスクリーニングには十分な対象を用いる。対象を、一致して4週間ラン中に以下に述べる参加基準とのコンプライアンスに関してスクリーニングする。スクリーニング基準が満たされた後に、対象をかれらの現在の抗狭心症薬物からウォッシュアウトし、例えばニトログリセリン、イソソルビド - 5 - モノニ

50



トレート又はイソソルビドジニトレートのような持続作用性ニトレートで安定化させる。“ウォッシュアウト”なる用語は、このスクリーニングに関して用いる場合に、現在の抗狭心症薬物を、前記薬物の実質的に総てが対象の身体から除去されるように、引き出すことを意味する。ウォッシュアウト期間と前記ニトレートの安定した投与で対象を落ち着かせるための両方で、8週間の期間を認めることが好ましい。持続作用性ニトレートの安定した投与中に1回又は2回/週の狭心症発作を有する対象は、一般に、ウォッシュアウト段階を省略することが許される。対象がニトレートで安定化した後に、対象が依然として1回又は2回/週の狭心症発作を続けるならば、対象は無作為化段階に入る。無作為化段階では、対象は無作為に以下に述べる研究の4アームの1つに入れられる。ウォッシュアウト段階の完成後に、参加基準にコンプライアンスを示した対象は、各対象の基底ラインを確認するために、例えばHolterモニタリングのような24時間通院(ambulatory)心電図(ECG)、例えばトレッドミルのような運動ストレス試験、及びPET(光子放出トモグラフィ)を用いた心筋灌流の評価を受ける。ストレス試験の実施時に、トレッドミルの速度とトレッドミルの傾斜角度は専門家によって調節することができる。トレッドミルの速度と傾斜角度とは試験中に一般に高められる。各速度及び傾斜上昇の間の時間間隔は一般に、改良Bruce Protocolを用いて決定される。

10

**【0121】**

基底ライン調査が完成した後に、対象は研究の下記4アームの1つで開始される：(1) プラセボ；(2) アトルバスタチン(約10mg~約80mg)；(3) 血圧降下薬(投与量は選択した特定の血圧降下薬に依存する)；又は(4) 上記投与量のアトルバスタチンと血圧降下薬との組み合わせ。アムロジピンベシレートの遊離塩基形若しくは他の塩形、又は該スタチンの遊離塩基形若しくは他の塩形が本発明に使用可能であることは当業者によって理解されるであろう。該スタチン及びアムロジピンベシレートのこれらの他の塩形の投与量の算出は、関与する種の分子量を基準にした簡単な比率を得ることによって容易に達成される。次に、対象を2~24週間にわたってモニターする。

20

**【0122】**

モニタリング期間が終了した後に、対象は次の検査を受ける：(1) 例えばHolterモニタリングのような24時間通院ECG；(2) 運動ストレス試験(例えば、前記改良Bruce Protocolを用いたトレッドミル)；及び(3) PET走査を用いた心筋灌流の評価。患者は苦痛な心虚血イベントとニトログリセリン消費との日課を維持する。試験期間中に患者が受けた狭心症発作の回数を正確に記録することが一般に望ましい。患者は一般に狭心症発作の痛みを軽減するためにニトログリセリンを摂取するので、患者がニトログリセリンを服用する回数は狭心症発作回数の妥当に正確な記録である。

30

**【0123】**

本発明の薬物組み合わせの有効性と投与量とを実証するために、試験の実施者は上記試験を用いて対象を評価する。成功した治療は、ECGによって検出される虚血イベントの実例を殆ど生じず、対象がトレッドミルでより長く、より高い強度レベルで運動することを可能にするか、又はトレッドミル上で痛みなく運動することを可能にし、又は超音波に対して良好な灌流を生じるか、又は超音波に対して殆ど灌流欠陥を生じない。

40

**【0124】**

高血圧と高脂血症との組み合わせに罹患した哺乳動物(例えば、ヒト)における高血圧又は高脂血症の治療のための薬剤としての本発明の化合物の有用性を、以下に述べる慣用的な分析及び臨床プロトコールにおける本発明の化合物の活性によって実証する。

**【0125】**

高血圧と高脂血症の両方を有する対象の治療に対する、アトルバスタチン及び血圧降下薬の、単独及び組み合わせの効果

この研究は、軽度、中等度又は重度の高血圧と高脂血症とを有する対象における高血圧と高脂血症の両方を制御するために、組み合わせとして投与されたアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩及び血圧降下薬の有効性を実証するための二重盲検、平行アーム、無作為化試験である。

50

## 【0126】

各対象を10～20週間、好ましくは14週間評価する。研究を完成させるために約400～800人の対象が評価されることを保証するために、十分な対象をこのスクリーニングに用いる。

## 【0127】

参加基準：対象は高脂血症と高血圧の両方を有する18歳～80歳の範囲の男性又は女性成人である。高脂血症の存在は、ある一定の陽性リスクファクターを基準にして対象の低密度リポタンパク質（LDL）レベルを評価することによって、立証される。対象が冠動脈疾患（CHD）を有さず、2未満の陽性リスクファクターを有する場合には、対象のLDLが190以上であるならば、対象は薬物療法を必要とする高脂血症を有すると見なされる。対象がCHDを有さず、2以上の陽性リスクファクターを有する場合には、対象のLDLが160以上であるならば、対象は薬物療法を必要とする高脂血症を有すると見なされる。対象がCHDを有する場合には、対象のLDLが130以上であるならば、対象は薬物療法を必要とする高脂血症を有すると見なされる。

10

## 【0128】

陽性リスクファクターは（1）45歳を超えた男性、（2）ホルモン置換療法（HRT）を受けていない、55歳を超える女性、（3）早発性心血管系疾患の家族歴；（4）対象が現在喫煙者である；（5）対象が糖尿病を有する；（6）45未満のHDL；及び（7）対象が高血圧を有するを包含する。60より大きいHDLは陰性リスクファクターと見なされ、上記陽性リスクファクターの1つを相殺する。

20

## 【0129】

高血圧の存在は90を超える座位拡張期血圧（BP）又は140を超える座位収縮期BPによって立証される。総ての血圧は一般に、5分間置きに測定された3回の測定値の平均値として決定される。

## 【0130】

対象を上記参加基準に対するコンプライアンスに関してスクリーニングする。総てのスクリーニング基準が満たされた後に、対象をかれらの現在の血圧降下薬及び脂質低減剤からウォッシュアウトし、NCEP ATP II Step 1ダイエットに指定する。NCEP ATP II（成人治療パネル、第2改訂版）Step 1ダイエットは総カロリー摂取量の割合として、消費される飽和及び不飽和脂肪の量を説くものである。“ウォッシュアウト”なる用語は、このスクリーニングに関して用いる場合に、現在の血圧降下薬及び脂質低減剤を、前記薬物の実質的に総てが対象の身体から除去されるように、引き出すことを意味する。新たに診断された対象は一般に、試験開始まで、治療されない状態で留まる。これらの対象もNCEP Step 1ダイエットに指定される。4週間のウォッシュアウト及びダイエット安定化期間後に、対象は下記基底ライン検査を受ける；（1）血圧及び（2）空腹時脂質スクリーニング。空腹時脂質スクリーニングは、対象の空腹状態の基底ライン脂質レベルを測定する。一般に、対象は12時間食餌を断ち、この時点で脂質が測定される。

30

## 【0131】

基底ライン調査が完成した後に、対象は下記：（1）一定投与量の血圧降下薬、投与量は選択した特定の血圧降下薬に依存する；（2）一定投与量のアトルバスタチン、一般に約10mg～約80mg；（3）上記投与量のアトルバスタチンと血圧降下薬との組み合わせの1つで開始される。アムロジピンベシレートの遊離塩基形若しくは他の塩形、又は該スタチンの遊離塩基形若しくは他の塩形が本発明に使用可能であることは熟練した人によって理解されるであろう。該スタチン及びアムロジピンベシレートのこれらの他の塩形の投与量の算出は、関与する種の分子量を基準にした簡単な比率を得ることによって容易に達成される。対象は少なくとも6週間、一般に8週間以下、これらの投与量に留まる。基底ライン評価が繰り返されるように、対象は6～8週間の最後に試験センターに戻る。研究の終了時の対象の血圧を参加時の対象の血圧と比較する。脂質スクリーニングは総コレステロール、LDL - コレステロール、HDL - コレステロール、トリグセリド、アポB、VLDL（極低密度リポタンパク質）及び対象の脂質プロフィルの他の要素を測定する。治療前値に比べて治

40

50

療後に得られた値の改良は該薬物組み合わせの有効性を実証する。

【0132】

不利な心臓イベントの危険状態にある哺乳動物(例えばヒト)における心臓リスク管理のための薬剤としての本発明の化合物の有効性を、以下に述べる慣用的分析及び臨床プロトコールにおける本発明の化合物の活性によって実証する。

【0133】

将来の心血管系イベントの危険状態にある対象に対する、アトルバスタチン及び血圧降下薬の、単独及び組み合わせの効果

この研究は、将来の心血管系イベントを有する危険状態にある対象における将来のイベントの総算出リスクを減ずるために、組み合わせとして投与されたアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩及び血圧降下薬の有効性を実証するための二重盲検、平行アーム、無作為化試験である。リスクはFramingham Risk Equationを用いて算出する。対象がFramingham Risk Equationによって算出された平均値を超えて1より大きい標準偏差を有する場合には、対象は将来の心血管系イベントを有する危険状態にあると見なされる。この研究は、軽度～中等度の高血圧と高脂血症の両方を有する患者の高血圧と高脂血症の両方を制御することによる心血管系リスクの制御におけるアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩と血圧降下薬との一定の組み合わせの効力を評価するために用いられる。

10

【0134】

各対象を10～20週間、好ましくは14週間評価する。研究を完成させるために約400～800人の対象が評価されることを保証するために、十分な対象を補充する。

20

【0135】

参加基準：対象は、そのリスクがFramingham Heart Studyによって定義された、前記対象の年齢及び性別に関するメジアンを超えている基底ライン5年間リスクを有する18歳～80歳の男性又は女性成人対象であり、該Framingham Heart Studyは、冠動脈性心臓病の発生を予想するためにある一定のリスクファクターが用いられうることを示す、成人男性及び女性についての進行中の見込み試験である。年齢、性別、収縮期及び拡張期血圧、喫煙習慣、炭水化物不耐性の有無、左心室肥大の有無、血清コレステロール、並びにFramingham Populationの標準よりも1を超える標準偏差である高密度リポタンパク質は総て、患者が不利な心臓イベントの危険状態にあるかどうかの判定において評価される。患者が将来の心血管系イベントの危険状態にあるかどうかを判定するために、該リスクファクターの値がFramingham Risk式に挿入され、計算される。

30

【0136】

対象を上記参加基準に対するコンプライアンスに関してスクリーニングする。総てのスクリーニング基準が満たされた後に、患者をかれらの現在の血圧降下薬及び脂質低減剤から、並びにスクリーニングの結果に影響を与える他の如何なる薬物からもウォッシュアウトする。次に、患者を上述したようなNCEP ATP II Step 1ダイエットに指定する。新たに診断された対象は一般に、試験開始まで、治療されない状態で留まる。これらの対象もNCEP Step 1ダイエットに指定される。4週間のウォッシュアウト及びダイエット安定化期間後に、対象は下記基底ライン検査を受ける；(1)血圧；(2)絶食；(3)脂質スクリーニング；(4)グルコース耐性試験；(5)ECG；及び(6)心臓超音波。これらの試験は当業者に周知の標準方法を用いて行われる。ECGと心臓超音波とは、左心室肥大の有無を測定するために一般的に用いられる。

40

【0137】

基底ライン調査が完成した後に、患者は下記：(1)一定投与量の血圧降下薬、投与量は選択した特定の血圧降下薬に依存する；(2)一定投与量のアトルバスタチン(約10mg～約80mg)；又は(3)上記投与量のアトルバスタチンと血圧降下薬との組み合わせの1つで開始される。アムロジピンベシレートの遊離塩基形若しくは他の塩形又は該スタチンの遊離塩基形若しくは他の塩形が本発明に使用可能であることは熟練した人によって理解されるであろう。該スタチン及びアムロジピンベシレートのこれらの他の塩形の投与量の算

50

出は、関与する種の分子量を基準にした簡単な比率を得ることによって容易に達成される。対象はこれらの投与量で維持され、基底ライン評価を再び受けることができるように、6~8週間後に戻るように要請される。この時点で、新たな値をFramingham Risk式に入れて、対象が将来の心血管系イベントのリスクにおいて低下した又は上昇した変化を有するか、又は変化を有さないかを判定する。

【0138】

狭心症、アテローム硬化症、高血圧と高脂血症の一緒の治療と、心臓リスク管理とにおける、アモジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩とアトルバスタチン又はその医薬として許容できる塩の有効性を実証する上記分析は、本発明の化合物類の活性をそれら自体の間で及び他の既知化合物の活性と比較することができる手段をも提供する。これらの比較の結果は、このような疾患の治療のための、ヒトを含めた哺乳動物における投与量レベルを決定するために有用である。

10

【0139】

下記投与量と、本明細書の他の箇所及び特許請求の範囲に記載した他の投与量とは約65kg~約70kgの体重を有する平均的なヒト対象に対してである。当業者であれば、対象の病歴と対象における例えば糖尿病のような疾患の存在に基いて、65kg~75kgの範囲外の体重を有する対象の必要な投与量を容易に算出することができるであろう。本明細書と特許請求の範囲に記載した投与量の総ては、一日量である。

【0140】

一般に、本発明によると、下記血圧降下薬は下記投与量で投与される：

20

ジルチアゼム、一般に約120mg~約480mg；

ベラパミル、一般に約20mg~約48mg；

フェロジピン、一般に約2.5mg~約40mg；

イスラジピン、一般に約2.5mg~約40mg；

ラシジピン、一般に約1mg~約6mg；

ニカルジピン、一般に約32mg~約120mg；

ニフェジピン、一般に約10mg~約120mg；

ニモジピン、一般に約120mg~約480mg；

ニソルジピン、一般に約5mg~約80mg；

ニトレンジピン、一般に約5mg~約20mg；

30

ベナゼプリル、一般に約10mg~約80mg；

カプトプリル、一般に約50mg~約150mg；

エナラプリル、一般に約5mg~約40mg；

ホシノプリル、一般に約10mg~約80mg；

リシノプリル、一般に約10mg~約80mg；

キナプリル、一般に約10mg~約80mg；

ロサルタン、一般に約25mg~約100mg；

バルサルタン、一般に約40mg~約640mg；

ドキサドシン、一般に約0.5mg~約16mg；

ブラゾシン、一般に約1mg~約40mg；

40

トリマゾシン、一般に約1mg~約20mg；及び

アミロリド、一般に約5mg~約20mg。

【0141】

上記血圧降下性化合物の投与量が各特定の対象に対して個別化されなければならないことは、当業者によって理解されるであろう。個別化は対象の病歴と、対象が、上記血圧降下薬を妨害する若しくは妨害しない又は上記血圧降下薬との組み合わせで副作用を有する他の薬物を現在摂取しているかどうかによって依存する。この場合に、個別化は化合物の低い投与量から始めて、所望の治療効果が得られるまで量を高めながら滴定することによって達成される。

【0142】

50

一般に、本発明によると、アトルバスタチン・カルシウムは約2.5mg～約160mgの投与量で一般的に投与される。好ましくは、アトルバスタチン・カルシウムは約10mg～約80mgの投与量で投与される。

【0143】

本発明の化合物は一般に、少なくとも1種類の本発明の化合物を医薬として許容できるキャリア又は希釈剤と共に含む医薬組成物の形態で投与される。したがって、本発明の化合物類は個別に又は組み合わせて、任意の慣用的な経口、非経口又は経皮剤形として投与されることができる。

【0144】

経口投与のためには、医薬組成物は溶液、懸濁液、錠剤、ピル、カプセル、粉末等の形態をとることができる。例えば、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアラビアゴムのような結合剤と一緒に、例えば澱粉、好ましくはジャガイモ若しくはタピオカ澱粉、ある一定の複合シリケートのような種々な崩壊剤と共に、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウムのような種々な賦形剤を含有する錠剤が用いられる。さらに、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような滑沢剤が錠剤化のためにしばしば非常に有用である。同様な種類の固体組成物は軟質及び硬質ゼラチンカプセルの充填剤としても用いられる；これに関連して好ましい材料はラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコールも包含する。水性懸濁液及び/又はエリキシル剤が経口投与のために望ましい場合には、本発明の化合物に種々な甘味剤、フレーバー剤、着色剤、乳化剤及び/又は懸濁化剤も、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びこれらの種々な同様な組み合わせのような希釈剤と共に組み合わせることができる。

10

20

【0145】

本発明の組み合わせは、例えば徐放性又は迅速放出性製剤のような制御放出投与製剤として投与することもできる。本発明の組み合わせのこのような制御放出投与製剤は、当業者に周知の方法によって製造することができる。投与方法は主治医によって、対象の状態と必要条件とを評価した後に決定される。

【0146】

非経口投与のためには、ゴマ油若しくは落花生油中又はプロピレングリコール水溶液中の溶液並びに、対応する水溶性塩の水溶液を用いることができる。このような水溶液は必要な場合には適当に緩衝化することができ、液体希釈剤を最初に十分な生理食塩水又はグルコースによって等張性にするることができる。これらの水溶液は静脈内、筋肉内及び皮下注射のために適する。油溶液は関節内、筋肉内、皮下及び腹腔内注射のために適する。これに関連して、用いられる無菌水性媒質は総て、当業者に周知の標準方法によって容易に入手可能である。

30

【0147】

ある一定の有効成分を含む、種々な医薬組成物の製造方法は当業者に周知であるか又はこの開示を考慮すれば自明であろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa. 第15版(1975)を参照のこと。

【0148】

本発明による医薬組成物は、0.1%～95%の、好ましくは1%～70%本発明の化合物(単数又は複数種類)を含有することができる。いずれにせよ、投与されるべき組成物又は製剤は、治療される対象の状態又は疾患を治療するために有効な量で、本発明による化合物(単数又は複数種類)量を含有する。

40

【0149】

本発明は、別々に投与されうる有効成分の組み合わせによる疾患及び状態の治療に関するもので、本発明はキット形として別々の医薬組成物を組み合わせることにも関する。キットは2種類の別々の医薬組成物：血圧降下薬若しくはその医薬として許容できる塩(前記血圧降下薬はアムロジピン又はその医薬として許容できる酸付加塩ではない)とアトルバスタチン若しくはその医薬として許容できる塩を包含する。該キットは、例えば分割され

50

たボトル又は分割されたホイルポケットのような、別々の組成物を収容するための容器手段を包含するが、別々の組成物を単一の分割されない容器に含有することもできる。典型的に、キットは別々の成分の投与方向を包含する。別々の成分を異なる剤形（例えば、経口と非経口）で投与する、若しくは異なる間隔で投与することが好ましい場合には、又は組み合わせの個々の成分の滴定が処方する医師によって望まれた場合には、キット形が特に適切である。

【 0 1 5 0 】

本明細書に述べた特定の実施態様に本発明が限定されず、種々な変更及び修正が、特許請求の範囲によって定義される本発明の新規な概念の要旨及び範囲から逸脱せずになされうることを理解すべきである。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/472	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/4965	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/517	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 45/08	A 6 1 K 45/08	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 スコット, ロバート・アンドリュウ・ドナルド

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 8 7 8 , リバーサイド, リバーサイド・アベニュー 3 0 2

Fターム(参考) 4C084 AA19 BA44 MA02 MA05 ZA401 ZA421 ZA832 ZC202 ZC331 ZC422

ZC502

4C086 AA01 BC05 BC08 BC13 BC24 BC25 BC26 BC30 BC32 BC48

BC50 BC62 GA02 GA07 GA12 MA05 NA05 ZA40 ZA42 ZA45

ZC33