

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
英國 2000年11月22日 0028429.9 ☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝
訂
線

五、發明說明 (1)

本發明有關斯達汀(statin)藥物用以治療嚴重異質接合家族性血膽固醇過多症(HeFH)及尤其治療基準線LDL-C>220毫克/dL之病患之新穎用途。

現有大量得自臨床實驗之證據證明降低低密度脂蛋白-膽固醇LDL-C量之醫藥劑(尤其是斯達汀(statin))亦可降低慢性心臟病疾病(CHD)危險性(脂質研究臨床計畫1984, Gould等人1998)。綜合, 現今發表之實驗支持之理論為降低LDL-C量必須為脂質改變療法之主要標的(Ansell等人1999)及以斯達汀治療期間發生之冠狀危險性與該等藥劑之LDL-C降低效果有直接關聯(Gould等人1998, Pedersen等人1998)。

主要之血脂肪過多症一詞係用以描述脂蛋白代謝缺陷。普遍受影響之脂蛋白為主要傳遞膽固醇之LDL-C, 及主要傳遞TG之VLDL-C。患血脂肪過多症之大部分個體對LDL代謝有缺失, 其特徵為升高之膽固醇LDL-C量, 有或無升高之三酸甘油酯量; 此個體稱為血膽固醇過多症(Fredrickson II型)。家族性血膽固醇過多症(FH)係由LDL受體中數種基因決定缺陷任一者所引起, 其對膽固醇進入細胞中具重要性。該病況特徵為降低數量之官能LDL受體且因此與因LDL增加而升高之血清LDL-C量有關。其異質接合態(HeFH)中, 為最普遍遺傳疾病之一, 於英國(UK)、美國(US)及日本之發生率為1/500 (Myant 1981, Mabuchi等人1979)。

LDL及VLDL已知為致粥瘤性且因此患血膽固醇過多症之個體有增加發展動脈硬化、導致擴大臨床病徵之疾病過程之危險性, 包含冠狀心臟疾病(CHD)、腦血管疾病(CVD)及末

五、發明說明 (2)

梢血管疾病(PVD)。於HeFH個體中，心臟疾病之臨床病徵在二十出頭歲早期發生。患有血膽固醇過多症之許多個體逐年死亡且許多人壽命降低；無可避免地，對健康維護來源極度需求。

該等個體治療之一重要標的為降低血膽固醇量，由於其可降低疾病發生且甚至可誘發復發(成人高血膽固醇之偵測、評估及治療專家名單1993)。

引用個體於LDL-C量之相關指標(NCEP, EAS)標的之%為表現脂質調節劑效果之有用方法且於文獻中變得更老生常談。國際膽固醇教育計畫(NCEP)及歐洲動脈硬化協會(EAS)指引為悉知且為國際上認可者。

提供治療HeFH之療法包含樹脂如消膽胺及羅替普(colestipol)。樹脂藉由自內臟捕捉膽汁酸(為飲食中脂質吸收必要者)及避免其再吸收而降低LDL-C量；然而，其用途因難入口性及不良之個體適應性而受到限制。纖維酯(fibrates)如分諾纖維酯(fenofibrate)及堅非柏齊(gemfibrozil)對LDL-C具有複雜作用機制且在降低血中TG量比降低膽固醇量更有用；該等藥物因此對HeFH個體(典型上不具有明顯升高之三酸甘油酯量者)較無用。纖維酯藥物被認為係經由過氧化酶體增殖活化劑受體- α (PPAR- α)作用且在數種涉及動脈粥瘤之基因影響基因活化作用。病患對纖維酯藥物顯示改良之LDL次區分分布(降低之VLDL及升高之HDL)，降低之LDL及降低之三酸甘油酯及經由改善胰島素敏感性而具有優點。纖維酯藥物實例包含苯查纖維酯(bezafibrate)、希普纖維酯(ciprofibrate)、分諾纖維酯

五、發明說明 (3)

(fenofibrate)及堅非柏齊(gemfibrozol)。菸鹼酸及其衍生物具有些許效益，但受前列腺素調節副作用如面潮紅及暈眩所限制。

治療血膽固醇過多症之破天荒方法係源自稱為斯達汀之藥劑。該等藥劑包含阿托瓦斯達汀(atorvastatin)、帕瓦斯達汀(pravastatin)及希瓦斯達汀(simvastatin)，其可藉抑制3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶A(HMG-CoA)(該酶涉及肝臟中膽固醇生合成之速率限制步驟)而降低LDL-C量。部分抑制肝膽固醇代謝認為可導致LDL-C之細胞受體數量增加，引起LDL-C自循環中移除增加。

不管比最適治療結果具有較低療效之斯達汀效益可藉於患有HeFH之病患使用斯達汀而達成。典型上大部分患有HeFH之病患以至少一種斯達汀及纖維酯或斯達汀與膽汁酸依序或可能集中治療可嘗試降低病患LDL-C量至可接受之基準線極限。肌病及橫肌紋溶解與組合攝取斯達汀及堅非柏齊(gemfibrozil)及菸鹼素(niacin)(HMG CoA還原酶抑制劑，Hunninghake，脂質學之現有評價(1992) 3，22-28)有關，因為其均為P450 3A4之基質且可能引起臨床有意義之藥物相互作用。

因此，目前並無單一藥物治療而可使明顯數量之患有HeFH之病患在NCEP或EAS指引基準範圍內。

於NCEP及EAS指引基準內之危險分類及標的LDL-C量

指引基準及 危險分類	危險定義	標的LDL-C量
NCEP		

五、發明說明 (4)

低危險性	無CHD或PVD且 ≤ 1 危險因子	<4.14毫莫耳/升 (<160毫克/dL)
中度危險性	無CHD或PVD且 ≥ 2 危險因子	<3.36毫莫耳/升 (<130毫克/dL)
高危險性	臨床事件CHD、PVD 或糖尿病	≤ 2.59 毫莫耳/升 (≤ 100 毫克/dL)
EAS		
高危險性	CHD、糖尿病或早熟CHD 或PVD家族史；或以邏輯 回歸模型鑑定	<3.00毫莫耳/升 (<116毫克/dL)
其他危險性	以邏輯回歸模型鑑定	<3.00毫莫耳/升 (<116毫克/dL)

吾人已發現(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸或其醫藥可接受性鹽(後文稱ZD4522)(其鈣鹽顯示於圖1)在治療異質接合家族性血膽固醇過多症，尤其治療嚴重異質接合家族性血膽固醇過多症(HeFH)特別良好。

吾人已進行第III期實驗設計成於HeFH個體中評估ZD4522之效率。ZD4522之劑量反應使用LDL-C量基準線之變化百分比作為主要終點與阿托瓦斯達汀進行比較。ZD4522每日劑量使用達80毫克。選擇阿托瓦斯達汀作為此實驗之比較用斯達汀，因為其為目前上市斯達汀中具有最佳LDL-C降低活性者。

患有異質接合家族性血膽固醇過多症之病患僅以ZD4522治

五、發明說明 (5)

療比以任何其他療法有更大百分比在NCEP或EAS基準線內，尤其是高危險性病患。

ZD4522為經證明在體外及體內有強效HMG-CoA還原酶抑制作用之斯達汀。早期臨床實驗顯示ZD4522對脂質輪廓具有有利效果，可降低LDL-C、總膽固醇量(TC)及TG量。此外，ZD4522顯示可升高高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)量。

異質接合家族性血膽固醇過多症一詞意指已診斷有此類病況之病患，如其基因型已決定為HeFH指標者。ZD4522有效之特定HeFH病患為患有嚴重HeFH者。“嚴重HeFH”意指高危險分類病患，如以NCEP基準線定義者(JAMA 1993；269:3015-23所列，其基準線及圖表併於本文供參考)，如病患標的LDL-C量降低者，如 ≤ 100 毫克/dL。

就闡釋目的而言，患有異質接合家族性血膽固醇過多症之病患排除於本發明以外。

因此本文提出第一目的為一種於患有異質接合家族性血膽固醇過多症之病患治療異質接合家族性血膽固醇過多症之方法，包括對病患投與ZD4522。

ZD4522揭示於歐洲專利申請案第0521471號及生物有機及醫藥化學(1997), 5(2), 437-444中作為3-羥基-3-甲基戊二醯基CoA還原酶(HMG-CoA還原酶)之抑制劑。於圖1中說明較好使用鈣鹽。較好ZD4522每日劑量使用5至80毫克，尤其每日使用40至80毫克。

本發明之醫藥組合物可以標準方式投藥例如經口或非經腸道投藥，使用習知全身性劑型如錠劑、膠囊、丸劑、粉劑

五、發明說明(6)

、水溶液或油溶液或懸浮液、乳液、殺菌可注射水溶液或懸浮液。該等劑型將包含必要之載體物質、賦形劑、潤滑劑、緩衝劑、填充劑、抗氧化劑、分散劑等。尤其，經口投藥之組合物較佳，例如揭示於國際專利申請案第 WO 01/54668 號。

可依據本發明投藥之 ZD4522 劑量視數種因素例如年齡、重量及治療病況嚴重性以及投藥路徑、劑型及攝取及所需結果而定。治療嚴重異質接合家族性血膽固醇過多症中，期望最大脂質降低效果且因此建議每天至少 40 毫克，較好每天 80 毫克。

單位劑量調配物如錠劑或膠囊通常含有例如 1 毫克至 100 毫克 ZD4522。較好單位劑量調配物含有 5 至 80 毫克 ZD4522。

測試 ZD4522 於異質接合家族性血膽固醇過多症中效果之臨床方法及結果列於下列。

24 週隨機、雙盲、多中心、多國實驗以評估

ZD4522 及阿托瓦斯達汀於治療患有異質接合家族性

血膽固醇過多症之個體之效率及安全性

標的

主要標的係比較 ZD4522(力價至 80 毫克)與阿托瓦斯達汀(力價至 80 毫克)於患有異質接合家族性血膽固醇過多症之個體於治療 18 週後降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)量之效率。

第二標的係比較 ZD4522 與阿托瓦斯達汀有關下列之效率：治療 2、6 及 12 週後降低 LDL-C 量；治療 2、6、12 及 18 週後修正其他脂質及脂蛋白區份；治療 6、12 及 18 週後。降低 LDL-C 量至相關國家及國際基準線內；治療 18 週後修正發炎標記子 C-

五、發明說明 (7)

反應性蛋白質(CRP)。又第二標的係測定ZD4522之安全性。

方法

設計：24週隨機、雙盲、2-組、平行組、強制力價、多中心、多國實驗。6週飲食宣導期間後，個體隨機以20毫克ZD4522或以20毫克阿托瓦斯達汀治療6週。接著此最初治療期間，所有LDL-C量 >1.3 毫莫耳/升(50毫克/dL)之個體在6週間隔如下般強制施加力價：20至40至80毫克之ZD4522及20至40至80毫克之阿托瓦斯達汀。18週後各治療最大力價劑量為80毫克。

族群：需要合計265位(ZD4522組200位，阿托瓦斯達汀組65位)患有確認之異質接合FH之隨機且可評估個體(得自約1240選取之個體)，而可有80%能力之偵測各組中LDL-C量自基準線變化百分比之6%差異。

主要包含標準：年齡大於或等於18歲之患有異質接合FH之男性或女性；中斷所有膽固醇降低劑及飲食補充；禁食之LDL-C量介於5.69及 <12.93 毫莫耳/升(200及 <500 毫克/dL)；禁食之三酸甘油酯(TG)量 ≤ 4.52 毫莫耳/升(400毫克/dL)；進食圖形評估工具(EPAT)分數 ≤ 28 以證明攝取順應性。

主要排除標準：各種共存疾病包含活化肝臟疾病或肝功能障礙(由丙胺酸胺基轉移酶[ALT]、天冬胺酸胺基轉移酶[AST]定義或膽紅素濃度 $\geq 1.5 \times$ 正常[ULN]上限)，活化動脈疾病、惡質病病史(除非基底或鱗狀細胞癌瘤)、未控制之高血壓及未控制之甲狀腺機能不足；血清肌酸激酶(CK)濃度 $> 3 \times$ ULN；已知影響脂質輪廓或提出潛在安全性問題(例如經由藥物相互作用)之共存醫藥使用。

五、發明說明 (8)

劑量：進行試驗治療之個體每天於晚餐後約3小時服用口服劑量，治療劑量如下：ZD4522 20、40及80毫克，阿托瓦斯達汀20、40及80毫克。若適宜個體在隨後方式中達6週間隔具有其劑量力價。

主要分析：

效率：禁食之LDL-C、總膽固醇(TC)、高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)及TG在第0、2、6、12及18週評估；禁食之去脂脂蛋白(ApoB)及去脂脂蛋白A-I(ApoA-I)在第0及18週評估；C-反應性蛋白質(CRP)在第0及18週評估。評價及評估經由試驗之攝取順應性。

主要終點為自基準線改變至第18週之LDL-C量之百分比，及使用變數分析(ANOVA)對最後觀察攜載成功(last observation carried forward, LOCF)自癒合至治療(intention-to-treat, ITT)族群分析；最初ANOVA模型包含治療、中樞及治療中樞相互作用。使用自ITT及過紀錄(per-protocol, PP)族群觀察之數據之額外分析用以確認主要ITT分析之粗狀性。

其他脂質及脂蛋白自基準線之改變百分比為試驗之二次終點且使用ANOVA分析。個體於達國際膽固醇教育計畫(NCEP)或歐洲動脈硬化協會(EAS)所規定之LDL-C量標的之ITT族群中其他二次終點百分比及僅概述發炎標記物CRP自基準線之變化百分比。

對LDL-C及HDL-C數據進行次組群及外插分析，以預定義之人口統計分組為準。

安全性：標準安全性評估包含不利事件報導、臨床實驗

五、發明說明 (9)

數據(該生物化學、CK、腎生物化學、血液學、尿分析)、生命訊號、心電圖(ECGs)及物理檢視。

結果

人口統計：自 58 個中心補充合計 999 個個體，及在攝取有關期間後，其中自 57 個中心之 623 個個體(中心 0254 之一個體並非隨機)為隨機適任。合計 435 個個體給予 ZD4522 20/40/80 毫克及 187 個個體給予阿托瓦斯達汀 20/40/80 毫克；隨機分為 ZD4522 20/40/80 毫克治療之一個體並未服用研究藥物且自 ITT 及安全性族群中排除。雖然補充之個體數低於計畫數 1240，但在攝取有關期間篩選失敗/抽出之數約為預期失敗率 60% 之一半。由於補充之符合隨機標準之所有個體有機會完成試驗及兩治療組隨後藉各 100 個個體過度補充。人口統計特徵一般在治療組中充分平衡。主要個體為年齡 18 至 65 歲間之高加索人，平均體重指標(BMI)為 27.13 公斤/m²。在攝取有關期間有 376 個篩選失敗/抽出，其主要(88%)為篩選失敗，定義為符合包含/排除之失敗。623 個個體隨機成治療，34 個抽出；不利事件為抽出之最普遍理由(隨機期間 71% 個體抽出)。安全性族群中有 622 個個體及相同 622 個個體包含 ITT 族群；PP 族群中有 514 個個體。合計 589 個個體成功地完成該試驗。

效率：主要效率發現概述於表 I。

表 I 主要效率發現之概要(對 ITT 族群之 LOCF)

效率終點	ZD4522 20/40/80 毫克 ^a	阿托瓦斯達汀 20/40/80 毫克 ^a
------	------------------------------------	------------------------------------

五、發明說明 (10)

脂質及脂質比例自基準線至第18週之變化百分比Lsmean

LDL-C	-57.88 ^b	-50.41 ^b
TC	-46.35 ^b	-42.13 ^b
HDL-C	12.36 ^b	2.91 ^b
TG	-27.82 ^{ns}	-31.60 ^{ns}
LDL-C/HDL-C	-61.69 ^b	-51.16 ^b
TC/HDL-C	-51.44 ^b	-43.17 ^b
非-HDL-C/HDL-C	-59.40 ^b	-49.86 ^b
ApoB	-50.21 ^b	-44.44 ^b
ApoA-I	5.86 ^b	2.33 ^b
ApoB/ApoA-I	-52.03 ^b	-42.46 ^b

在第18週達LDL-C量之NCEP或EAS標的之個體百分比

NCEP，全部	60.5	46.0
NCEP，高危險性	23.9	3.2
EAS，全部	47.4	24.1
EAS，高危險性	47.5	24.2

於發炎標記物(所觀察之數據)基準線至第18週之變化百分比

CRP	25.21	31.28
-----	-------	-------

^a 雖然強制力價規劃在第6週間隔內達成，但最近記錄LDL-C量 ≤ 3 毫莫耳/升(50毫克/dL)之任何個體維持在其現有實驗醫藥劑量且未進行次一規畫劑量力價步驟。

^b $p < 0.001$ ，^{ns}=相對阿托瓦斯達汀20/40/80毫克無意義($p = 0.052$)。

對NCEP及EAS標的未進行統計學分析。

五、發明說明 (11)

Lsmean=最小平方平均。

主要效率分析(自ITT之LOCF數據)中，在第18週ZD4522 20/40/80毫克於LDL-C量產生有意義($p < 0.001$)大於阿托瓦斯達汀 20/40/80毫克之%降低率。處理組間之差異 $> 6\%$ ，依該差異推動實驗，及因此視為臨床相關(於LDL-C之平均%降低對ZD4522 20/40/80組為57.88%及對阿托瓦斯達汀 20/40/80組為50.14%)。在第2、6及12週，ZD4522產生有意義($p < 0.001$)且臨床上較大之LDL-C量降低率。ZG4522 20/40/80毫克亦比所有時間點之阿托瓦斯達汀 20/40/80毫克產生TC之有意義($p < 0.001$)較大之%降低率及在HDL-C產生有意義($p \leq 0.003$)更大之%增加率(對第2、6及12週所觀察之數據；第18週所觀察及LOCF)。ZD4522 20/40/80毫克及阿托瓦斯達汀 20/40/80兩者在所有時間點降低TG量，但降低%於兩治療組則類似及差異不為有意義差(在第2、6及12週所觀察之數據及第18週LOCF之 $p > 0.050$)。在第18週(LOCF) ZD4522 20/40/80毫克比阿托瓦斯達汀 20/40/80於ApoB產生有意義($p < 0.001$)較大降低及於ApoA-I產生更大增加。此外，ZD4522 20/40/80毫克在所有時間點於LDL-C/HDL-C、TC/HDL-C及非-HDL-C/HDL-C比例產生有意義($p < 0.001$)更大降低。

在第18週(LOCF) ApoB/ApoA-I比例確實發現相同。於ZD4522 20/40/80毫克群中之個體比阿托瓦斯達汀 20/40/80毫克有更大百分比達NCEP及EAS，而NCEP高危險群所觀察之治療間差異最大。CRP之變化%分析顯示無顯見之治療有關差異；然而數據極為可變。得自PP族群之結果通常支持該等結果。自基

五、發明說明 (12)

準線之%LDL-C減少之外插及次組群分析顯示對下列變數有明顯效果：年齡、基準線HDL-C及基準線TG。對基準線TG亦具有可變之治療效果。

總結論

ZD4522在改善致粥瘤脂質輪廓(LDL-C、HDL-C及TC)方面明顯比阿托瓦斯達汀有效；ZD4522在對LDL-C量(所關心之主要脂質)方面臨床上亦優於阿托瓦斯達汀。ZD4522比阿托瓦斯達汀使更多個體達到LDL-C之基準線標的，尤其是心臟血管疾病之高危險群者。ZD4522具有令人滿意之安全性輪廓，與阿托瓦斯達汀相當。

主要終點

該主要效果分析係基於ITT(18週之LOCF)為準；PP及18週觀察之數據分析支持ITT LOCF分析之用途。

- ZD4522在18週降低LDL-C在統計學及臨床上明顯高於阿托瓦斯達汀。

二次終點

- ZD4522在2、6及12週降低LDL-C在統計學及臨床上明顯高於阿托瓦斯達汀。
- ZD4522在2、6、12及18週降低TC在統計學及臨床上明顯高於阿托瓦斯達汀。
- ZD4522在2、6、12及18週降低HDL-C在統計學及臨床上明顯高於阿托瓦斯達汀。
- ZD4522及阿托瓦斯達汀證明在所有時間點於降低TG方面具有類似效果。

五、發明說明 (13)

- ZD4522在18週降低Apo B及增加Apo A-I在統計學上明顯高於阿托瓦斯達汀。
- ZD4522在所有時間點評估中降低所有四個比例在統計學上明顯高於阿托瓦斯達汀(在6、12及18週之LDL-C/HDL-C、TC/HDL-C、非-LDL-C/HDL-C及在18週之Apo B/Apo A-I)。
- ZD4522在所有時間點比阿托瓦斯達汀於LDL-C方面有更大比例之病患達NCEP及EAS基準線標的。此在歸類高危險性病患方面尤其顯著且以治療療程者更顯著。
- CRP數據為高度可變且無顯見之治療有關差異。
- 兩治療組之AEs總體發生(包含治療有關之AEs, AEs引起撤回及SAEs)類似(對ZD4522及阿托瓦斯達汀分別為61.8%及65.8%)。總言之, 並無治療有關趨勢且增加劑量並未增加發生率。
- 在治療上之CK不具臨床有意義之升高($\geq 10 \times \text{ULN}$)。ZD4522組之ALT($\geq 3 \times \text{ULN}$)發生臨床有意義升高為2.3%(10病患)及阿托瓦斯達汀組則為1.1%(2病患)。病患數量太少而無法比較干擾。
- 對存活訊號、ECGs及眼科學評價之數據提示治療組間並無顯見差異。

縮寫及協定

縮寫

縮寫

定義

ALP

鹼性磷酸酶

五、發明說明 (14)

ALT	丙胺酸胺基轉移酶(亦稱為 SGPT，血清穀 胺酸戊酸酯轉胺酶)
ANOVA	變數分析
ApoB	去脂脂蛋白 B
ApoA-I	去脂脂蛋白 A-I
AST	天冬胺酸胺基轉移酶(亦稱為 SGOT，血清 草醯基乙酸戊酸酯轉胺酶)
BMI	體重指數
CHD	冠狀心臟疾病
EAS	歐洲動脈硬化協會
FH	家族性血膽固醇過多症
HDL	高密度脂蛋白
HDL-C	高密度脂蛋白膽固醇
HMG-CoA	3-羥基-3-甲基戊二酸輔酶 A
ITT	癒合至治療(intention-to-treat)
LDL	低密度脂蛋白
LDL-C	低密度脂蛋白膽固醇
LOCF	最後觀察攜載成功 (last observation carried forward)
NCEP	國際膽固醇教育規劃
PP	過記錄(per-protocol)
PVD	末梢血管疾病
TC	總膽固醇
TG	三酸甘油酯

五、發明說明 (15)

ULN	正常組上限
VLDL	極低密度脂蛋白

參考文獻

Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM. NCEP成人治療名單II基準線之證據依據評價。JAMA 1999; 282: 2051-7。

Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P等人 Helsinki 心臟研究：以堅非柏齊(gemfibrozil)於血脂肪障礙(dyslipidemia)之中年男性之主要預防實驗。冠狀心臟疾病之治療安全性、危險因子改變及發生率，N Engl J Med 1987; 317:1237-45。

Gotto AM.冠狀動脈疾病之危險因子之三酸甘油酯。Am J Cardiol 1998; 82: 22Q-25Q。

Gould AL, Rossouw JE, Santanella NC, Heyse JF, Furberg CD.膽固醇降低產生臨床效益。絲達汀實驗衝擊。循環1998; 97: 946-52。

Mabuchi H, Tatami R, Veda K, Veda R, Haba T等人，患有家族性血膽固醇過多症之日本病患中血清脂質及脂蛋白量。動脈硬化1979; 32: 435-444。

Myant NB. 膽固醇代謝之障礙：血脂蛋白過多症。於：膽固醇及相關類固醇之生物學。London:Heinemann Medical, 1981:689-772。

Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wddel H, Berg K等人。於Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)之主要冠狀心臟疾病脂蛋白變化及發生率降低。循環1998; 97: 1453-60。

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB

五、發明說明 (16)

等人，堅非柏齊 (gemfibrozil) 於低量之高密度脂蛋白膽固醇之男性中冠狀心臟疾病之二次預防。N Engl J Med 1999; 341: 410-8。

實例 1

膠囊	毫克
ZD4522	5.0
乳糖	42.5
玉米澱粉	20.0
微晶纖維素	32.0
預明膠化澱粉	3.3
水滑石	1.1
硬脂酸鎂	1.1

適當地使用較多或較少乳糖獲得含 1、2.5 或 10 毫克 ZD4522 之膠囊，達到 105 毫克之填入重量。

實例 2

錠劑	毫克
ZD4522	10
聚乙烯吡咯啶酮	10
甘露糖醇	187.6
微晶纖維素	188.0
三鹼式磷酸鈣	80.0
澱粉乙醇酸鈉	12.0
丁基化羥基甲苯	0.2
硬脂酸鎂	6.0

五、發明說明 (17)

實例 3

ZD4522	20
聚乙炔吡咯啉酮	3.73
甘露糖醇	69.41
微晶纖維素	70.21
三鹼式磷酸鈣	29.88
澱粉乙醇酸鈉	4.48
丁基化羥基甲苯	0.05
硬脂酸鎂	2.0

藉實例 3 所示之量雙倍可獲得含 40 毫克 ZD4522 之錠劑。

裝

訂

線

I238720

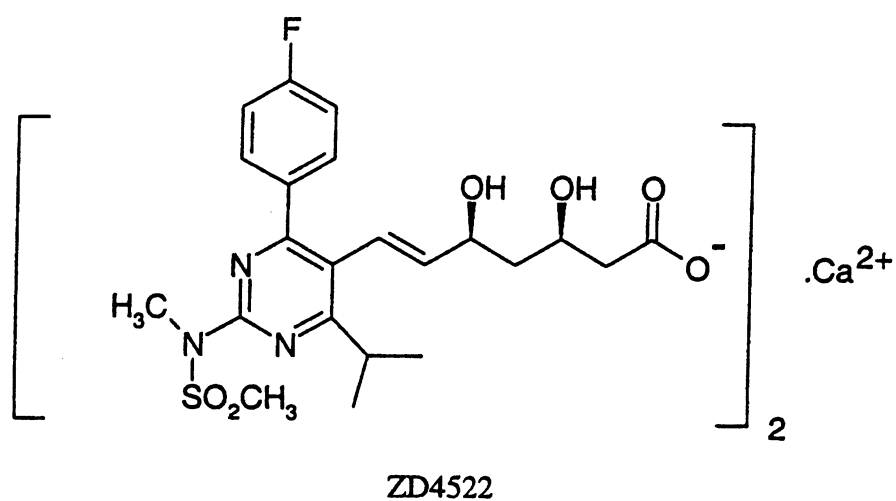


圖 1

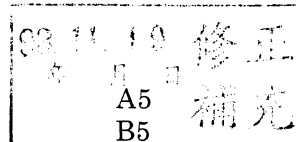
申請日期	90.11.21
案 號	90128858
類 別	A61K ³¹ /505, A61P ³⁶

A4
C4

中文說明書替換頁(93年11月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新 型 名 稱	中 文	用於治療異質接合家族性血膽固醇過多症之醫藥組合物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE IN THE TREATMENT OF HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA
二、發明 創 作 人	姓 名	1. 艾利 拉札 ALI RAZA 2. 奧華 吉拉德 荷辛森 HOWARD GERARD HUTCHINSON
	國 籍	1. 英國 2. 美國
三、申請人	住、居所	1. 英國契雪省馬萊菲德市艾德利公園 2. 美國德拉威州威明頓市康可派克路1800號
	姓 名 (名 稱)	瑞典商阿斯特捷利康公司 ASTRAZENECA AB
	國 籍	瑞典
	住、居所 (事務所)	瑞典賽得特來S-15185
	代 表 人 姓 名	喬安 瑪格莉特 馬歇爾 JOANNE MARGARET MARSHALL



四、中文發明摘要(發明之名稱：用於治療異質接合家族性血膽固醇過多症之醫藥組合物)

本發明提供一種治療異質接合家族性血膽固醇過多症之方法，係投與化合物(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸或其醫藥可接受性鹽。

英文發明摘要(發明之名稱：

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE IN
THE TREATMENT OF HETEROZYGOUS FAMILIAL
HYPERCHOLESTEROLEMIA

The invention provides a method for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia by administering the compound (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl] (3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

公 告 專 利 範 圍

1. 一種用於治療患有異質接合家族性血膽固醇過多症之病患之異質接合家族性血膽固醇過多症之醫藥組合物，其包括治療有效量之(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R, 5S)-3, 5-二羥基庚-6-烯酸或其醫藥可接受性鹽及醫藥可接受性載體。
2. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，係用以治療嚴重異質接合家族性血膽固醇過多症。
3. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中病患亦患有一或多種冠狀心臟疾病、末梢血管疾病及糖尿病之病況。
4. 如申請專利範圍第1或3項之醫藥組合物，其中患有異質接合家族性血膽固醇過多症之病患之藉由對該病患投與(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R, 5S)-3, 5-二羥基庚-6-烯酸或其醫藥可接受性鹽所達成之目標LDL-C量係小於或等於100毫克/dL。
5. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之醫藥組合物，其中使用(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R, 5S)-3, 5-二羥基庚-6-烯酸之鈣鹽。
6. 如申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中對病患每日一次投與40至80毫克之鈣鹽態之(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R, 5S)-3, 5-二羥基庚-6-烯酸。
7. 如申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中對病患每日一次投與80毫克之鈣鹽態之(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R, 5S)-3, 5-二羥基庚-

六、申請專利範圍

6-烯酸。

8. 一種用於對患有異質接合家族性血膽固醇過多症之病患降低LDL-C、升高HDL-C、降低Apo B及升高Apo A-I之醫藥組合物，其包括治療有效量之(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸或其醫藥可接受性鹽及醫藥可接受性載體。
9. 如申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其中禁食時該病患體內之LDL-C量係介於5.69至<12.93毫莫耳/升之間。
10. 如申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中禁食時該病患體內之三酸甘油酯量係小於或等於4.52毫莫耳/升之間。