

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3546058号  
(P3546058)

(45) 発行日 平成16年7月21日(2004.7.21)

(24) 登録日 平成16年4月16日(2004.4.16)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>

F 1

A 61 K 31/404	A 61 K 31/404
A 61 K 31/196	A 61 K 31/196
A 61 K 31/401	A 61 K 31/401
A 61 K 31/44	A 61 K 31/44
A 61 K 31/549	A 61 K 31/549

請求項の数 10 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-523982
(86) (22) 出願日	平成8年2月7日(1996.2.7)
(65) 公表番号	特表平10-513463
(43) 公表日	平成10年12月22日(1998.12.22)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1996/000498
(87) 国際公開番号	W01996/024348
(87) 国際公開日	平成8年8月15日(1996.8.15)
審査請求日	平成11年9月24日(1999.9.24)
(31) 優先権主張番号	195 03 995.5
(32) 優先日	平成7年2月8日(1995.2.8)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)
(31) 優先権主張番号	08/483,635
(32) 優先日	平成7年6月7日(1995.6.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者

ベーリンガー マンハイム ファーマシュ  
ーティカルズ コーポレイション スミス  
クライン ビーチャム コーポレイション  
リミティド パートナーシップ ナンバ  
ー1  
アメリカ合衆国、メリーランド 2087  
8、ガイザーズバーグ、オーチャード リ  
ッジ ドライブ 101

(74) 代理人

弁理士 石田 敏

(74) 代理人

弁理士 吉田 維夫

(74) 代理人

弁理士 戸田 利雄

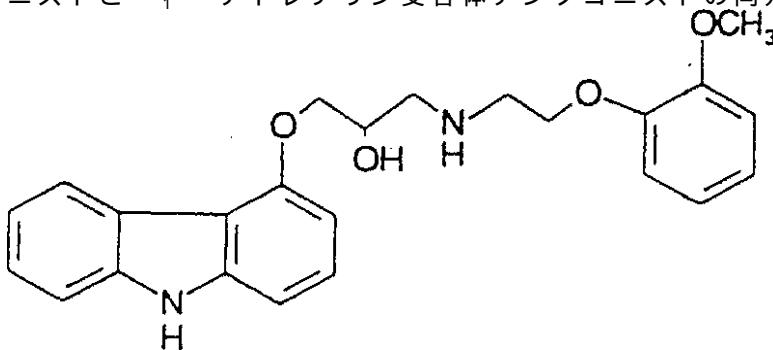
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 うつ血性心不全の治療へのカルバゾール化合物の利用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

本乳類におけるうつ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のための、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と組み合わせた<sub>1</sub> - アドレナリン受容体アンタゴニストと<sub>1</sub> - アドレナリン受容体アンタゴニストの両方である下記構造：



10

を有するカルベジロールの使用であって、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、カルベジロールの使用。

## 【請求項 2】

1 単位中に3.125mgまたは6.25mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を初回量として1日1回または2回7~28日間の期間に渡り投与する、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

20

**【請求項 3】**

1単位中に12.5mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を1日1回または2回7～28日間の期間に渡り投与する、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

**【請求項 4】**

1単位中に25.0mgまたは50.0mgのカルベジロールを含有する医薬製剤を維持量として1日1回または2回投与する、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

**【請求項 5】**

前記アンギオテンシン変換酵素がカプトプリル、リシノプリル、フォシノプリルおよびエナラプリル並びにそれらの任意の医薬上許容される塩から成る群より選ばれる、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

10

**【請求項 6】**

前記利尿薬がヒドロクロロチアジド、トラセミドおよびフロセミド並びにそれらの任意の医薬上許容される塩から成る群より選ばれる、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

**【請求項 7】**

前記強心配糖体がシゴキシン、 $\alpha$ -メチルジゴキシンおよびジギトキシンから成る群より選ばれる、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

**【請求項 8】**

次の摂生：

(a) 3.125mgまたは6.25mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、7～28日間の期間に渡り投与し、

20

(b) その後、12.5mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、追加の7～28日間の期間を渡り投与し、そして

(c) 最後に、25.0mgまたは50.0mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、維持量として投与する

に従った、哺乳類においてうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させる薬剤の製造のためのカルベジロールの使用。

**【請求項 9】**

カルベジロールを1または複数の別の治療薬と組み合わせて投与することを含んで成り、前記治療薬がアンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選ばれる、請求項8に記載のカルベジロールの使用。

30

**【請求項 10】**

10～100mgカルベジロールの1日維持量において投与されるうっ血性心不全治療用薬剤の調製のためのカルベジロールの使用であって、前記薬剤が3段階の投与摂生を含んで成る増分投薬スキームにおいて投与され、第一摂生が7～28日間の期間に渡りカルベジロールの前記1日維持量の10～30%の量を投与することを含んで成り、第二摂生が7～28日後の期間に渡り前記1日維持量の20～70%の量を投与することを含んで成り、そして第二摂生の終了後に始まる第三摂生が前記1日維持量の100%を投与することを含んで成る、請求項1に記載のカルベジロールの使用。

**【発明の詳細な説明】****発明の分野**

40

本発明は、うっ血性心不全(CHF)患者の死亡率を減少させるために、二元性非選択的-アドレナリン受容体および $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニストである化合物、特に式Iのカルバゾリル-(4)-オキシプロパノールアミン化合物、好ましくはカルベジロールを使用する新規治療方法に関する。本発明はまた、CHF患者の死亡率を減少させるために、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選択された1または複数の別の治療薬と組み合わせて二元性非選択的-アドレナリン受容体および $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニストである化合物、特に式Iのカルバゾリル-(4)-オキシプロパノールアミン化合物、好ましくはカルベジロールを使用する治療方法に関する。本発明は更に、-アドレナリン受容体および $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニストである化合物を投与するための増分(incremental)投与スキーム

50

ムにも関する。

#### 発明の背景

うつ血性心不全は心臓のポンプ機能の損傷の結果として起こり、この疾患は水とナトリウムの異常停留に関連づけられる。慣例的には、軽度の慢性不全の治療には、身体運動の制限、塩分の摂取の制限、および利尿薬の使用が含まれている。それらの手法が十分でない場合、心筋の収縮力を増強する薬剤である強心配糖体が治療プログラムに加えられる。

その後、アンギオテンシンIから昇圧活性アンギオテンシンIIへの変換を防止する化合物であるアンギオテンシン変換酵素阻害剤が、利尿薬、強心配糖体またはその両者と併用してうつ血性心不全の慢性治療に処方される。

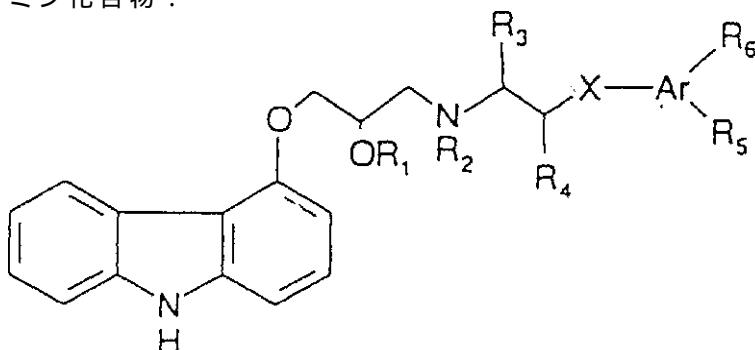
また、うつ血性心不全は高死亡率を引き起こす周知の心臓障害である。Applefeld, M.M., (1986) Am.J.Med., 80, Suppl. 2B, 73 - 77。従って、CHF患者においてCHFに起因する死亡率を減少させるであろう治療薬は非常に望ましい。

#### 発明の要約

本発明は、うつ血性心不全の治療用の薬剤の調製のための、二元性非選択的 - アドレナリン受容体および  $\alpha_1$  - アドレナリン受容体アンタゴニストである化合物の新規使用に関する。特に、哺乳類においてうつ血性心不全に起因する死亡率を減少させるための治療薬として、単独でのまたは1もしくは複数の別の治療薬と併用した式Iのカルバゾリル - (4) - オキシプロパノールアミン化合物が好ましい。ここで前記治療薬は、ACE阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選択される。特に、本発明は好ましくは、単独でのまたはACE阻害剤、利尿薬および強心配糖体から成る群より選択された1もしくは複数の別の治療薬と併用した、式Iの化合物（式中、R<sub>1</sub>は - Hであり、R<sub>2</sub>は - Hであり、R<sub>3</sub>は - Hであり、R<sub>4</sub>は - Hであり、Xは 0 であり、Arはフェニルであり、R<sub>5</sub>はオルト - OCH<sub>3</sub>であり、そしてR<sub>6</sub>は - Hである；この化合物はカルベジロールとしてよく知られている 1 - (カルバゾール - 4 - イルオキシ) - 3 - { [2 - (2 - メトキシフェノキシ)エチル]アミノ} - 2 - プロパノールである）または医薬上許容されるその塩での治療方法を提供する。

#### 発明の詳細な説明

米国特許第4,503,067号明細書は、式Iのカルバゾリル - (4) - オキシプロパノールアミン化合物：



(I)

(上式中、

R<sub>1</sub>は水素、炭素原子数 6までの低級アルカノイル、またはベンゾイルおよびナフトイルより選ばれたアロイルであり；

R<sub>2</sub>は水素、炭素原子数 6までの低級アルキル、またはベンジル、フェニルエチルおよびフェニルプロピルより選ばれたアリールアルキルであり；

R<sub>3</sub>は水素または炭素原子数 6までの低級アルキルであり；

R<sub>4</sub>は水素もしくは炭素原子数 6までの低級アルキルであるか、またはXが酸素である時、

R<sub>4</sub>はR<sub>5</sub>と一緒にになって - CH<sub>2</sub> - O - を表すことができ；

Xは一価結合、 - CH<sub>2</sub> - 、酸素または硫黄であり；

Arはフェニル、ナフチル、インダニルおよびテトラヒドロナフチルより選ばれ；

10

20

20

30

40

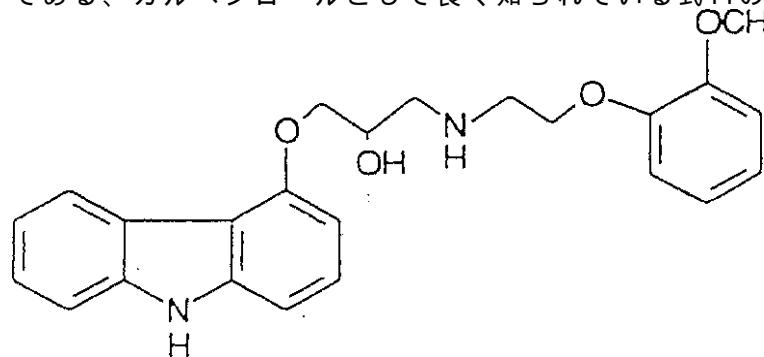
50

$R_5$  および  $R_6$  は個々に水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、炭素原子数 6 までの低級アルキル、-CONH<sub>2</sub> 基、炭素原子数 6 までの低級アルコキシ、ベンジルオキシ、炭素原子数 6 までの低級アルキルチオ、炭素原子数 6 までの低級アルキルスルホニル、および炭素原子数 6 までの低級アルキルスルホニルより選ばれ；または

$R_5$  と  $R_6$  は一緒にメチレンジオキシを表す)

および医薬上許容されるその塩を開示している。

この特許明細書は、更に、式IIに示される構造を有する 1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-{[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ}-2-プロパノールである、カルベジロールとして良く知られている式IIの化合物を開示している：



カルベジロールがその典型例である式Iの化合物は、軽度から中程度の高血圧の治療に有用である新規の多効性薬剤である。カルベジロールは競合的な非選択的-アドレナリン受容体アンタゴニストと血管拡張薬の両方であることが知られており、そして高濃度ではカルシウムチャンネルアンタゴニストでもある。カルベジロールの血管拡張作用は主に<sub>1</sub>-アドレナリン受容体の遮断から生じ、一方該薬剤の-アドレナリン受容体遮断活性は、高血圧の治療に使うと反射頻拍を防止する。カルベジロールのこれらの多重作用は、動物、特にヒトにおけるこの剤の抗高血圧薬効の原因である。Willette, R.N., Sauermeilch, C.F. & Ruffolo, R.R., Jr. (1990) Eur. J. Pharmacol., 176, 237 - 240; Nichols, A.J., Gellai, M. & Ruffolo, R.R., Jr. (1991) Fundam. Clin. Pharmacol., 5, 25 - 38; Ruffolo, R.R., Jr., Gellai, M., Hieble, J.P., Willette, R.N. & Nichols, A.J. (1990) Eur. J. Clin. Pharmacol., 38, S82 - 588; Ruffolo, R.R., Jr., Boyle, D.A., Venuti, R.P. & Lukas, M.A. (1991) Drugs of Today, 27, 465 - 492; および Yue, T.-L., Cheng, H., Lysko, P.G., McKenna, P.J., Feuerstein, R., Gu, I., Lysko, K.A., Davis, L.L. & Feuerstein, G. (1992) J. Pharmacol. Exp. Ther., 263, 92 - 98を参照のこと。

カルベジロールの抗高血圧作用は、主として、他の抗高血圧薬に通常伴う付随の反射による心拍数変化を引き起こすことなく、全般的な末梢血管抵抗を減らすことにより媒介される。Willette, R.N. 他 (前掲); Nichols, A.J. 他 (前掲); Ruffolo, R.R., Jr., Gellai, M., Hieble, J.P., Willette, R.N. & Nichols, A.J. (1990) Eur. J. Clin. Pharmacol., 38, S82 - S88。カルベジロールはまた、おそらく酸素遊離基によって開始される脂質過酸化を弱めるというその抗酸化作用の結果として (Yue, T.-L. 他, 前掲)、急性心筋梗塞のラット、イスおよびブタモデルにおいて梗塞サイズを顕著に減少させる (Ruffolo, R.R., Jr., 他, Drugs of Today, 前掲)。

最近、臨床実験において、二元性非選択的-アドレナリン受容体及び<sub>1</sub>-アドレナリン受容体アンタゴニストである医薬化合物、特に式Iの化合物、好ましくはカルベジロールが、単独でまたは従来の薬剤 (ACE阻害剤、利尿薬および強心配糖体である) と併用して、CHFを治療するのに有効な薬剤であることが発見された。CHFの治療の際にカルベジロールのような薬剤を使用することは驚くべきことである。何故なら、一般に、-遮断薬は望ましくない心臓機能低下作用を有することが知られているために - 遮断薬は心不全患者において禁忌であるからである。CHFを治療するためにこの化合物を使った実験からの最も驚くべき結果は、前記化合物、特にカルベジロールが、ヒトにおいてCHFに起因する死亡率を約67%減少させることができることである。更に、この結果はCHFの全分類および両方の病因 (虚血性と非虚血性) にまたがって認められる。CHFの治療に - 遮断薬

であるメトプロロール (Waagstein他 (1993) *Lancet*, 342, 1441 - 1446) とビソプロロール (CIBIS研究者と委員、(1994) *Circulation*, 901765 - 1773) を使った最近の2つの死亡率研究では、薬剤治療患者と偽薬治療患者とで死亡率に全く差が示されなかったことから、この結果は驚くべきことである。

本発明の治療方法によれば、式Iの化合物。特にカルベジロールの望ましい治療効果は、前記化合物のいずれか1つ、または前記化合物の任意の医薬上許容される塩を、CHFの治療に有効な治療薬であるACE阻害剤、利尿薬および強心配糖体と併用することにより、増強することができる。特に、本発明の好ましいACE阻害剤はカプトプリル、リシノプリル、フォシノプリルおよびエナラプリル並びにそれらの任意の医薬上許容される塩から成る群より選択され、そして本発明の好ましい利尿薬はヒドロクロロチアジド、フロセミドもしくはトラセミドまたはそれらの任意の医薬上許容される塩である。本発明の好ましい強心配糖体はジゴキシン、-メチルジゴキシンまたはジギトキシンである。組み合わせて投与すると、そのようなACE阻害剤または利尿薬または強心配糖体の効果と式Iの化合物、特にカルベジロールの望ましい治療効果とが付加される。カプトリルはE.R.Squibb & Sons, Inc.から市販されており、リシノプリル、エナラプリルおよびヒドロクロロチアジドはMerck & Co.から市販されている。フロセミドはHoechst - Roussel Pharma - ceuticals, Inc.から市販されている。ジゴキシンはBurroughs Wellcome Co.およびBoehringer Mannheim GmbHから市販されている。ジギトキシン、-メチルジゴキシン、フォシノプリオルおよびトラセミドはBoehringer Mannheim GmbHから市販されている。

式Iの化合物は、便利には米国特許第4,503,067号明細書に記載されたようにして調製することができる。カルベジロールはSmithKline Beecham CorporationおよびBoehringer Mannheim GmbH (ドイツ) から市販されている。

単独でのまたはACE阻害剤もしくは利尿薬もしくは強心配糖体と組み合わせた式Iの化合物 (カルベジロールを含む) の医薬組成物は、本発明に従って任意の医学的に許容される方法で、好ましくは経口で、患者に投与することができる。非経口投与用の医薬組成物は、適当な容器 (例えばアンプル) 中に貯蔵された無菌注射液の形、または水性もしくは非水性液体懸濁液の形であろう。医薬担体、希釈剤または賦形剤の性質および組成は、もちろん意図する投与経路、例えば静脈内注射によるのか筋肉内注射によるのか、に依存するだろう。

本発明に従って使われる式Iの化合物の医薬組成物は、非経口投与用に溶液としてまたは凍結乾燥粉末として製剤化することができる。粉末は適当な希釈剤または他の医薬上許容される担体の添加により使用前に再構成することができる。液体製剤は通常は緩衝化された等張水溶液である。適当な希釈剤の例は規定等張塩溶液、標準5%ブドウ糖水溶液または緩衝化された酢酸ナトリウムもしくは酢酸アンモニウム溶液である。そのような製剤は特に非経口投与に適当であるが、経口投与に使ってもよく、または計量吸入器もしくはガス注入用噴霧器 (ネブライザー) の中に入れてもよい。エタノール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ヒドロキセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウムまたはクエン酸ナトリウムのような賦形剤を添加することが望ましいかもしれない。

あるいは、それらの化合物を経口投与用にカプセル化し、錠剤化し、または乳液もしくはシロップ中に調剤することができる。組成物を増強もしくは安定化するために、または組成物の調製を容易にするために、医薬上許容される固体または液体担体を添加してもよい。液状担体としては、シロップ、落花生油、オリーブ油、グリセリン、食塩水、エタノールおよび水が挙げられる。固体担体としては、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、石膏、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸、タルク、ペクチン、アカシア、寒天またはゼラチンが挙げられる。担体は、単独でまたはワックスと共に、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートのような徐放性物質を含んでもよい。固体担体の量は異なるが、好ましくは投与単位あたり約20mg～約1gであろう。医薬製剤は、錠剤形には粉碎、混合、造粒および必要な時は圧縮；または硬質ゼラチンカプセル形には粉碎、混合、造粒および充填、を含む常用の製剤技術に従って製造される。液状

担体が使われる時、製剤はシロップ剤、エリキシル剤、乳剤または水性もしくは非水性懸濁液の形態であろう。そのような液体製剤は直接p.o.投与されるかまたは軟質ゼラチンカプセル中に充填することができる。

上述の二元的性質を有する化合物は、好ましくは三段階投薬スキームに従って投与される。このスキームは、規定の維持量を与えるまでの或る期間に渡り活性成分の増分用量に患者に投与するという事実によって特徴づけられる。この維持量を100%である設定値として定義すると、第一期の投薬摂生(application regimen)が7～28日の期間に及び、そこでは設定量の10～30%のみが投与される。この期の後、第二の投薬摂生が続き、この第二期では7～28日の期間に渡り設定量の20～70%の用量が患者に投与される。第二期の終了後、第三の投薬期間が続き、そこでは完全な1日設定量(維持量)が毎日投与される。1日維持量は前記活性成分10～100mgの範囲で異なることができる。

カルベジロールの場合、本発明に従った病気の治療のためのヒトへの投与は、好ましくは1日2回与えられる式Iの化合物(特にカルベジロール)約3.125～約50mgの用量範囲を越えるべきではない。患者を式Iの所望の化合物(特にカルベジロール)の低用量摂生から出発し、そのような化合物に対する周知の不耐症(例えば失神)について患者をモニタリングすべきであることは当業者の容易に理解するところであろう。患者がそのような化合物に対して耐容であるとわかったら、ゆっくりと増分的に維持用量まで持ってくるべきである。好ましい治療過程は、患者を3.125または6.25mg活性成分/1投与単位(好ましくは1日2回投与される)を含む製剤での7～28日間に渡る投薬摂生で開始することである。特定の患者に対する最も適当な初回量の選択は、体重を含むがそれに限定されない周知の医学理論を使って医師により決定される。患者が医学上許容される該化合物の耐容性を示す場合には、2週間の終了時に用量を倍増し、追加の期間に渡り、好ましくはもう2週間に渡り、患者を新たな高用量に維持し、そして不耐性の徴候について観察する。患者が維持量に到達するまでこの過程を続ける。好ましい維持量は、85kgまでの体重を有する患者について25.0mgの活性成分/1単位(好ましくは1日2回投与される)である。85kgを越える体重を有する患者については、維持量は約25.0mg～約50.0mgであり、好ましくは1日2回投与され；好ましくは約50mgの活性成分/1単位であり、好ましくは1日2回投与される。

本発明は、哺乳類においてうっ血性心不全に起因する死亡率を減少させるための治療方法にも関し、該方法は次のスケジュールに従って、カルベジロールの有効量をそれを必要とする前記哺乳類に投与することを本質的に含んで成る：

- (a) 3.125又は6.25mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、7～28日間の期間に渡り投与し、
- (b) その後、12.5mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、追加の7～28日間の期間に渡り投与し、そして
- (c) 最後に、25.0mgまたは50.0mgカルベジロール/1単位を含有する医薬製剤を1日1回または2回、維持量として投与する。

本発明に従った病気の治療のためのヒトへの投与は、式Iの化合物と常用薬剤との併用を包含する。例えば、ヒドロクロロチアジドの一般的な成人量は1回量または分割量として1日25～100mgである。エナラプリルの推奨される出発量は1日1回または2回投与される2.5mgである。エナラプリルの通常の治療用範囲は、1回量または分割量として投与される1日5～20mgである。大部分の患者については、カプトプリルの通常の初回1日量は1日3回(tid)25mgであり、大部分の患者に1日3回(tid)の50または100mgの投与で十分な臨床的改善が見られる。

本発明の組成物において使われる化合物の好ましい実際量は、処方される特定の組成、投与形式、特定の投与部分および治療しようとする宿主に応じて異なるだろう。

式IIの化合物を含む式Iの化合物を本発明に従って使用する時、許容できないような毒性作用は全く予想されない。以下に記載する実施例は本発明の範囲を限定するためのものではなく、本発明の化合物の使い方を具体的に説明するために与えられる。その他の多くの実施態様は当業者に容易に明らかであろう。

10

20

30

40

50

## 実験

### CHF患者における死亡率研究

要約。 - アドレナリン作用の遮断が心不全 (CHF) を有する生存者に対する交感神経系の有害作用を阻害することができるかどうかを調べるために、先を見越して1052人のCHF患者をマルチセンター試行プログラムに登録し、その登録患者を無作為に偽薬（プラシーボ）（PBO）またはカルベジロール（CRV）での6～12カ月の治療に割り当てた（二重盲目試験）。共通のスクリーニング期間の後、クラスII～IVのCHF（CIの分類の定義については次の段階を参照のこと）および<0.35の駆出率を有する患者を、6分間の歩行試験での遂行能力に基づいて4つのプロトコールの1つに割り当てた。ジゴキシン、利尿薬およびACE阻害剤による現行療法にPBOまたはCRVを加えた。先を見越して作製したデータ&セイフティーモニタリングボード（DSMB）によりあらゆる原因の死亡率をモニタリングした。登録から25カ月後、DSMBは生存者に対するCRVの好結果のためにプログラムの終結を勧めた。死亡率はPBOグループで8.2%であったがCRVグループではわずか2.9%であった（P = 0.0001、Cochran - Mantel - Haensel分析）。これは、CRVによる死亡の危険性が67%減少することを意味する（95%CI:42%～81%）。治療効果はクラスIIとクラスIII～IVの症状を有する患者とで同様であった。死亡率はクラスII患者で5.9%から1.9%に減少し、68%の減少（95%CI:20%～97%）[P = 0.015]、クラスIII～IV患者では11.0%から4.2%に減少し、67%の減少（95%CI:30%～84%）[P = 0.004, log - rank] であった。重要なのは、CRVの効果が虚血性心臓病（危険性が67%減少した、P = 0.003）と、非虚血性拡張型心筋症（危険性が67%減少した、P = 0.014）において同様であったことである。結果として、従来の療法へのCRVの追加は、慢性CHF患者の死亡率の実質的（67%）減少に関連づけられる。治療効果は広範囲の重症度および病因に渡って観察される。

本明細書中で用いる時の「クラスII CHF」とは、身体運動の軽度または中程度の制限を引き起こす心臓病を有する患者を意味する。これらの患者は静止していると楽である。普通の運動をすると疲労、動悸、呼吸困難、またはアンギナ性痛を生じる。「クラスIII CHF」とは、身体運動の顕著な制限を引き起こす心臓病を有する患者を意味する。これらの患者は静止していると楽である。普通以下の運動でも疲労、動悸、呼吸困難、またはアンギナ性疼痛を生じる。「クラスIV CI」とは、不快感、症状または心不全を伴わずにどんな身体運動も行うことができなくなる心臓病を有するかまたはアンギナ性症候群の患者を意味する。「普通以下の身体運動」とは、ひと続きの段階を昇ることまたは200ヤード（182.88メートル）を歩くことを意味する。

研究計画：利尿薬、ACE阻害剤および／またはジゴキシンでのバッククラウンド療法を実施中の患者を、基準の最大下運動能力に基づいて次の4つの試験の1つに層別化した：

・研究220、第一次終点として運動試験についての中程度（NYHA II～IV）CHFにおける用量応答研究

・研究221、第一次終点として運動試験についての中程度（NYHA II～IV）CIにおける用量滴定研究。

・研究239、第一次終点として生活の質についての重度（NYHA III～IV）CHFにおける用量滴定研究。

・研究240、第一次終点としてCHFの進行についての軽度（NYHA II～III）CHFにおける用量滴定研究。

米国の64箇所のセンターがこの試験プログラムに参加した。全所がプロトコール239と240を実施し、33箇所がプロトコール220をそして31箇所がプロトコール221を実施した。

各試験はそれぞれ独自の個別の目標を有したが、先を見越して定められた全体的なプログラム目標は全ての原因の死亡率の評価であった。計画した1100人の患者の登録に基づいて、試験期間に渡る偽薬グループの死亡率を12%と仮定すると、プログラムはカルベジロールと偽薬の間での死亡率の50%減少（両側での）を検出するのに90%の検出率を有した（ $\alpha = 0.05$ ）。

無作為化に先立って前記4つのプロトコールに共通したスクリーニングとチャレンジ期間が置かれた。スクリーニング期間の目的は、研究に入る患者を量化して再現性のある基準

10

20

30

30

40

50

測定値を得ること、そして最大下運動試験に基づいて適当な試行に患者を層別化することであった。チャレンジ期間の間、患者はラベル公開下で低用量カルベジロール (62.5mg b.i.d.) を二週間投与された。この用量を耐容できない患者は無作為化に進めなかった。低用量カルベジロールを耐容する患者を次いで盲目薬物治療 (カルベジロールか偽薬) に向けて無作為化し、6.25mg ~ 50mg b.i.d. の範囲のカルベジロール (または同等レベルの偽薬) を使って数週間に渡り用量滴定した。各実験の維持期間は 6 ~ 12カ月に及び、その後、患者は延長研究においてラベル公開下でカルベジロールを受ける選択権を有した。結果。下記に与える分析は、DSMBが試験を終わらせるよう勧告を行ったデータセットに相当する。この intent - to - eat 分析には、1995年 1月 20日より米国試験に登録された全患者が含まれ; 624人がカルベジロールをそして 356人が偽薬を投与された。患者のベースライン特徴の分析 (表 1) は、無作為化したグループ間で良好なバランスを示す。

表 1 : 米国カルベジロール心不全試験 - ベースライン特徴

特徴	偽薬 (n = 356)	カルベジロール (n = 624)
年齢、平均 + SD (才)	59.9 + 11.7	58.8 + 11.8
性別 (% 男性)	62%	62%
病因 (% 虚血性)	43%	40%
CHF の重症度		
クラス II	41%	41%
クラス III ~ IV	40%	39%
不明	19%	20%
LV 駆出率、平均 + SD	0.22 + 0.07	0.23 + 0.08
6 分間歩行 (m + SD)	373 + 88	379 + 81
血圧 (mmHg)	115 / 73	115 / 73
心拍数 (bpm + SD)	85 ± 13	86 ± 13

このプログラムの全死亡結果を表 2 に示す。治療目的期間中に起こった全ての死亡が含まれる。カルベジロールでの治療は全ての原因での死亡率が危険性を 67% 減少させた。幾つかのベースライン特徴による死亡率の分析は、これが CI の重症度または病因に関係なく広範囲の効果であることを証明する。この効果は軽い心不全患者にも中程度 ~ 重度の心不全患者にも一様であった。同様に、死亡率の減少率は虚血性心不全患者と非虚血性心不全患者において同等であった。

10

20

30

40

表2：米国カルベジロールCHF研究における死亡率の評価

	カルベジロール	偽薬	危険性減少 (95%CI)	p値*
全原因の死亡率	18/624 (2.9%)	29/356 (8.2%)	67% (42 - 81)	<0.001
クラスII CHF	7/361 (1.9%)	12/202 (5.9%)	68% (20 - 97)	0.015
クラスIII～IV CHF	11/263 (4.2%)	17/154 (11.0%)	66% (30 - 84)	0.004
虚血性病因	10/311 (3.2%)	16/178 (8.9%)	67% (32 - 85)	0.003
非虚血性病因	8/313 (2.5%)	13/178 (7.3%)	67% (20 - 86)	0.014

\* Cochran-Mantel-Haensel 分析

今までの記載は本発明の化合物の使用法の例示である。しかしながら、本発明は本明細書中に記載されるそのままの態様に限定されるのではなく、下記に記載する請求の範囲内に含まれる全ての変更を包含する。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I
A 61 K 31/662	A 61 K 31/662
A 61 K 31/70	A 61 K 31/70
A 61 K 31/702	A 61 K 31/702
A 61 K 38/00	A 61 K 45/00
A 61 K 45/00	A 61 P 9/04
A 61 P 9/04	A 61 K 37/02
// C 07 D 209/88	C 07 D 209/88

## (74)代理人

弁理士 西山 雅也

## (72)発明者 ルーカス - ラスキー , メアリー , アン

アメリカ合衆国 , ペンシルバニア 19010 , ローズモント , グレート スプリングス ロード  
1019

## (72)発明者 ルッフォロー , ロバート , ジュニア

アメリカ合衆国 , ペンシルバニア 19475 , スプリング シティ , プータウン ロード 72  
5

## (72)発明者 シュスターマン , ネイル

アメリカ合衆国 , ペンシルバニア 19096 , ウィンウッド , バリートーア ロード 451

## (72)発明者 スポネル , ギスベルト

ドイツ連邦共和国 , デー - 69514 ラウデンバッハ , レッシングシュトラーセ 13

## (72)発明者 ストライン , クラウス

ドイツ連邦共和国 , デー - 69503 ヘムスバッハ , アイヘンシュトラーセ 45

審査官 瀬下 浩一

## (56)参考文献 特開平05-148238 (JP, A)

米国特許第04868179 (U.S., A)

The American Journal of Medicine, 1992, pp.527-538

Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1992, Vol.19, Suppl.1, pp.S62-S67

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup> , DB名)

A61K 31/404

A61K 31/196

A61K 31/401

A61K 31/44

A61K 31/549

A61K 31/662

A61K 31/70

A61K 31/702

A61K 38/00

A61K 45/00

A61P 9/04

C07D209/88

BIOSIS(STN)

CAPLUS(STN)

MEDLINE(STN)

EMBASE(STN)

(11)

JP 3546058 B2 2004.7.21

REGISTRY(STN)