

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6254939号
(P6254939)

(45) 発行日 平成29年12月27日 (2017.12.27)

(24) 登録日 平成29年12月8日 (2017.12.8)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202 ZMD
A 6 1 K 31/232 (2006.01)	A 6 1 K 31/232
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
G O 1 N 33/15 (2006.01)	G O 1 N 33/15

請求項の数 16 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-515636 (P2014-515636)	(73) 特許権者 000181147 持田製薬株式会社 東京都新宿区四谷1丁目7番地
(86) (22) 出願日 平成25年5月14日 (2013.5.14)	
(86) 国際出願番号 PCT/JP2013/063419	(73) 特許権者 504145342 国立大学法人九州大学 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号
(87) 国際公開番号 W02013/172344	
(87) 国際公開日 平成25年11月21日 (2013.11.21)	(74) 代理人 100080159 弁理士 渡辺 望稔
審査請求日 平成28年4月27日 (2016.4.27)	(74) 代理人 100090217 弁理士 三和 晴子
(31) 優先権主張番号 特願2012-111900 (P2012-111900)	(72) 発明者 清原 裕 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内
(32) 優先日 平成24年5月15日 (2012.5.15)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	
特許法第30条第2項適用 その他 発表 2011年11月16日 (16.11.2011) 第84回米国心臓協会・学術集会 (AHA2011) オレンジカウ ンティー・コンベンション・センター	
前置審査	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高血中高感度C反応性蛋白質患者の心血管疾患一次予防剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

心血管疾患の既往がない、血中高感度C反応性蛋白質値が1.0mg/L以上、かつ血清イコサペント酸/アラキドン酸比が0.25未満の被験者に投与し、心血管疾患リスクを低下させるための、イコサペント酸、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つを有効成分として含有し、前記被験者のHMG-CoA還元酵素阻害剤の適応の有無によらず投与されて有効である、心血管疾患一次予防剤。

【請求項2】

前記被験者の脂質異常症の有無によらず投与されて有効である、請求項1に記載の心血管疾患一次予防剤。

【請求項3】

前記脂質異常症が高LDLコレステロール血症である、請求項2に記載の心血管疾患一次予防剤。

【請求項4】

前記イコサペント酸、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つが、イコサペント酸エチルエステルである、請求項1~3のいずれか1項に記載の心血管疾患一次予防剤。

【請求項5】

さらにドコサヘキサエン酸、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つを含有する、請求項1~4のいずれか1項に記載の心血管疾患一次予防剤。

【請求項 6】

前記ドコサヘキサエン酸、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つが、ドコサヘキサエン酸エチルエステルである、請求項 5 に記載の心血管疾患一次予防剤。

【請求項 7】

前記心血管疾患が冠動脈疾患または脳卒中である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の心血管疾患一次予防剤。

【請求項 8】

前記冠動脈疾患が心筋梗塞または狭心症である、請求項 7 に記載の心血管疾患一次予防剤。

10

【請求項 9】

前記脳卒中が脳梗塞または脳出血である、請求項 7 に記載の心血管疾患一次予防剤。

【請求項 10】

血中高感度 C 反応性蛋白質値 (hs-CRP 値) と、血清イコサペント酸 / アラキドン酸比 (EPA / AA 比) とを含む、心血管疾患の発症歴のない被験者の心血管疾患リスクを評価するための組合せマーカーであって、

前記 hs-CRP 値が 1.0 mg / L 以上、かつ前記 EPA / AA 比が 0.25 未満を心血管疾患特高リスクと評価する組合せマーカー。

【請求項 11】

前記心血管疾患が冠動脈疾患または脳卒中である、請求項 10 に記載の組合せマーカー

20

【請求項 12】

前記冠動脈疾患が心筋梗塞または狭心症である、請求項 11 に記載の組合せマーカー。

【請求項 13】

前記脳卒中が脳梗塞または脳出血である、請求項 12 に記載の組合せマーカー。

【請求項 14】

心血管疾患の既往がない被験者から採取された血液中の hs-CRP 値を測定する工程と、

前記被験者から採取された血液中の EPA / AA 比を測定する工程と、

前記 hs-CRP 値と前記 EPA / AA 比とを組み合わせ、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者として抽出する工程と

30

を備える、心血管疾患リスクが高い被験者の抽出方法であって、前記 hs-CRP 値が 1.0 mg / L 以上、かつ前記 EPA / AA 比が 0.25 未満の被験者を心血管疾患特高リスク被験者として抽出する、心血管疾患リスクが高い被験者の抽出方法。

【請求項 15】

心血管疾患の既往がない被験者から採取された血液中の hs-CRP 値を測定する工程と、前記被験者から採取された血液中の EPA / AA 比を測定する工程と、前記 hs-CRP 値と前記 EPA / AA 比とを組み合わせ、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者として抽出する工程とを備える、心血管疾患リスクが高い被験者の抽出方法であって、前記 hs-CRP 値が 1.0 mg / L 以上、かつ前記 EPA / AA 比が 0.25 未満の被験者を心血管疾患特高リスク被験者として抽出する、心血管疾患リスクが高い被験者の抽出方法に使用するための、少なくとも血中 hs-CRP 値を測定する手段を含む検査キット

40

【請求項 16】

心血管疾患の既往がない被験者から採取された血液中の hs-CRP 値を測定する工程と、前記被験者から採取された血液中の EPA / AA 比を測定する工程と、前記 hs-CRP 値と前記 EPA / AA 比とを組み合わせ、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者として抽出する工程とを備える、心血管疾患リスクが高い被験者の抽出方法であって、前記 hs-CRP 値が 1.0 mg / L 以上、かつ前記 EPA / AA 比が 0.25 未満の被験者を心血管疾患特高リスク被験者として抽出する、心血管疾患リスクが高い被験者の抽出

50

方法によって抽出された被験者に投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の心血管疾患一次予防剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は心血管疾患一次予防剤、心血管疾患リスク評価用マーカー、心血管疾患リスクが高い被験者の抽出方法および/または心血管疾患一次予防方法に関する。

【背景技術】

【0002】

心血管疾患は先進国における死因の上位を占める疾患である。その一次予防および二次予防は重要な国民的健康課題となっているが、最近では、疾患を未然に防ぐ一次予防の重要性がより広く認識されてきている。

10

【0003】

冠動脈疾患、脳卒中といった心血管疾患の背景には動脈硬化という共通の病態がある。動脈硬化のリスク因子としては、喫煙、脂質異常症（高脂血症）、高血圧、糖尿病、肥満および運動不足等が挙げられる。したがって、心血管疾患の発症リスク低減のためには、これらのリスク因子をできるだけ減らすことが重要である。

【0004】

動脈硬化の発症・進展が複数のリスク因子の重なりによって引き起こされることは、多くの研究成果の蓄積により証明されてきたとおりである。その中でも最も重要なリスク因子として、脂質異常症がある。

20

【0005】

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」（非特許文献1）によれば、脂質異常症と診断された患者には、動脈硬化性疾患（アテローム硬化を基盤にした冠動脈疾患、脳卒中および閉塞性動脈硬化症をいう。）が起こる危険度（絶対リスク）に基づいた管理区分ごとに目標が設定されている。より具体的には、糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞および末梢動脈疾患の追加リスクの有無により層別化して管理目標を設定する。一次予防（冠動脈疾患を発症したことがない場合）では、まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適応を考慮するとされ、二次予防（冠動脈疾患を発症したことがある場合）では、生活習慣の改善とともに薬物療法を考慮するとされている。

30

【0006】

薬物療法に用いられる脂質異常症（特に、高密度リポタンパク質（以下「LDL」と記載する場合がある。）コレステロール血症）治療薬としては、スタチン系薬剤（ヒドロキシメチルグルタリル-CoA（以下「HMG-CoA」と記載する場合がある。）還元酵素阻害剤）が一般に用いられている。1980年代後半に登場したスタチン系薬剤は、現在では世界100カ国以上で販売され、毎日3,000万人以上が服用しているといわれている。また、非特許文献1では、高LDLコレステロール血症に対する治療薬としては、スタチン系薬剤が推奨されるとし、糖尿病や高血圧を合併しているなど心血管疾患高リスクの脂質異常症においては、イコサペンタ酸（以下「EPA」と記載する場合がある。）の投与を考慮するとしている。EPA製剤は、例えばイワシの油から抽出・エステル化・精製した高純度のイコサペンタ酸エチルエステル（以下「EPA-E」と記載する場合がある。）を有効成分とし、血中の中性脂肪を減らす作用と、血小板のもつ凝集作用を抑えることで血管内の血栓形成を抑制する作用等がある。

40

【0007】

特許文献1には、心血管イベント再発の予防（二次予防）に有用で、特に、高脂血症患者でHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を行なったにもかかわらず再発する心血管イベント、あるいは特に心血管再建術施行後不安定期を経過した後に起こる心血管イベント再発の予防効果が期待される、EPA-Eを有効成分として含有する心血管イベント再発予防用組成物が記載されている。

【0008】

50

特許文献2には、脳卒中の再発の予防（二次予防）に有用で、特に、高脂血症患者でHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を行なったにもかかわらず再発する脳卒中、あるいは特に脳卒中発症後6ヶ月以降の患者における脳卒中再発の予防効果が期待される、EPA-Eを有効成分として含有する脳卒中の再発予防用組成物が記載されている。

【0009】

非特許文献2には、高コレステロール血症患者にEPA-Eとスタチン系薬剤を投与した患者群では、約5年間の冠動脈疾患の初発の予防（一次予防）評価においてスタチン系薬剤単独投与患者群に比較してリスクは有意ではないものの、18%減少したことが記載されている。

【0010】

しかし、EPA製剤が脂質異常症の有無および/またはHMG-CoA還元酵素阻害剤製剤の投与の有無に係らず、心血管疾患の一次予防剤として有効であるか否か、さらにはどのような検査項目および基準値に基づいて投与するのかについては明らかではなかった。

【0011】

一方、非特許文献3には、疫学調査の結果から、血漿総脂質のEPA濃度のアラキドン酸（以下「AA」と記載する場合がある。）濃度に対する比（以下「EPA/AA比」と記載する場合がある。）は心血管疾患死のリスクを予測する新しいバイオマーカーと期待されていることが、また、非特許文献4には、疫学調査の結果から、血清中の高感度C反応性蛋白質（以下「hs-CRP」と記載する場合がある。）値は心血管疾患発症リスクを予測する新しいバイオマーカーと期待されていることが記載されているが、心血管疾患リスク、特に心血管疾患初発のリスク（以下「一次リスク」と記載する場合がある。）の評価を的確に行えるか否かは明らかではなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】特開2007-39452号公報

【特許文献2】特開2007-238594号公報

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】日本動脈硬化学会編、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」、日本動脈硬化学会（編）、2012年6月20日

【非特許文献2】The Lancet, 369, 1090-1098, 2007

【非特許文献3】第75回 日本循環器学会総会・学術集会 抄録CD-ROM・プログラム、OJ-140、2011

【非特許文献4】Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 28, 1385-1391, 2008

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の目的は、心血管疾患一次予防剤、心血管疾患一次リスクを評価するためのマーカー、心血管疾患リスクが高い被験者の抽出方法および/または心血管疾患一次予防方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を行ったところ、心血管疾患の既往がない集団で血清EPA/AA比と心血管疾患一次リスクとの関連を検討した疫学調査において、血清hs-CRP値が1.0mg/L未満の群では血清EPA/AA比と心血管疾患一次リスクとの間に関連はみられないが、1.0mg/L以上の群では、血清EPA/AA比が低下するほど心血管疾患一次リスクが上昇し、血清hs-CRP値が1.0mg/L未満の群と1.0mg/L以上の群との間で有意差がみられること、および1.0mg

10

20

30

40

50

／L以上の群では、血清EPA／AA比が0.50未満で心血管疾患一次リスクが有意に上昇することを知得した。また、本発明者等は、心血管疾患の既往がない、血清hs-CRP値が1.0mg／L以上の被験者においては、EPA-Eを投与することにより心血管疾患発症リスクが低減すること、上記効果はスタチン系薬剤の投与の有無にかかわらず認められることを知得した。すなわち、脂質異常症であるか否か、例えば血中LDLコレステロールが治療対象値であるか否かにかかわらず、血清hs-CRP値が1.0mg／L以上の被験者においてはEPA-E投与により心血管疾患の新規発症リスクを低減できることを知得した。本発明はこれら知得に基づくものであり、更に詳しくは、以下に掲げるものである。

【0016】

(1) 心血管疾患の既往がない、血清または血漿中のhs-CRP値(以下「血中hs-CRP値」あるいは「hs-CRP値」と記載する場合がある)が1.0mg／L以上の被験者に投与して、心血管疾患リスクを低下させるための、EPA、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つを有効成分として含有する心血管疾患一次予防剤。

(2) 前記被験者の血清または血漿中の総脂質中のEPA／AA比(以下「血清EPA／AA比」あるいは「EPA／AA比」と記載する場合がある)が0.50未満である、上記(1)に記載の心血管疾患一次予防剤。

(3) 前記血清EPA／AA比が0.25未満である、上記(2)に記載の心血管疾患一次予防剤。

(4) 前記被験者の脂質異常症の有無によらず投与されて有効である、上記(1)～(3)のいずれかに記載の心血管疾患一次予防剤。

(5) 前記脂質異常症が高LDLコレステロール血症である、上記(4)に記載の心血管疾患一次予防剤。

(6) 前記被験者のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与の有無によらず投与されて有効である、上記(1)～(5)のいずれかに記載の心血管疾患一次予防剤。

(7) 前記EPA、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つが、EPA-Eである、上記(1)～(6)のいずれかに記載の心血管疾患一次予防剤。

(8) さらにドコサヘキサエン酸(以下「DHA」と記載する場合がある。)、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つを含有する、上記(1)～(7)のいずれかに記載の心血管疾患一次予防剤。

(9) 前記DHA、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つが、ドコサヘキサエン酸エチルエステル(以下「DHA-E」と記載する場合がある。)である、上記(8)に記載の心血管疾患一次予防剤。

(10) 前記心血管疾患が冠動脈疾患または脳卒中である、上記(1)～(9)のいずれかに記載の心血管疾患一次予防剤。

(11) 前記冠動脈疾患が心筋梗塞または狭心症である、上記(10)に記載の心血管疾患一次予防剤。

(12) 前記脳卒中が脳梗塞または脳出血である、上記(10)に記載の心血管疾患一次予防剤。

【0017】

(13) 血中hs-CRP値と、血清EPA／AA比とを含む、心血管疾患の既往がない被験者の心血管疾患一次リスクを評価するための組合せマーカー。

(14) hs-CRP値が1.0mg／L以上、かつEPA／AA比が0.50未満を心血管疾患高リスクと評価する、上記(13)に記載の組合せマーカー。

(15) hs-CRP値が1.0mg／L以上、かつEPA／AA比が0.25未満を心血管疾患特高リスク、およびhs-CRP値が1.0mg／L以上、かつEPA／AA比が0.25以上0.50未満を心血管疾患高リスクと評価する、上記(13)に記載の組合せマーカー。

(16) 前記心血管疾患が冠動脈疾患または脳卒中である、上記(13)～(15)のい

10

20

30

40

50

ずれかに記載の組合せマーカ－。

(1 7) 前記冠動脈疾患が心筋梗塞または狭心症である、上記 (1 6) に記載の組合せマーカ－。

(1 8) 前記脳卒中が脳梗塞または脳出血である、上記 (1 6) に記載の組合せマーカ－。

【 0 0 1 8 】

(1 9) 被験者の血中 h s - C R P 値を測定する工程と、
被験者の血清 E P A / A A 比を測定する工程と、
前記血中 h s - C R P 値と前記血清 E P A / A A 比とを組み合わせ、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者として抽出する工程と

10

を備える、心血管疾患リスクが高い被験者を抽出する方法。

(2 0) 被験者の血中 h s - C R P 値を測定する工程および血清 E P A / A A 比を測定する工程を有し、

前記血中 h s - C R P 値と前記血清 E P A / A A 比とを組み合わせ、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者として抽出する工程
を備える、心血管疾患リスクが高い被験者を抽出する方法。

(2 1) 前記工程において、h s - C R P 値が 1 . 0 m g / L 以上、かつ E P A / A A 比が 0 . 5 0 未満である場合に、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者として抽出する、上記 (1 9) または (2 0) に記載の心血管疾患リスクが高い被験者を抽出する方法。

(2 2) 前記工程において、h s - C R P 値が 1 . 0 m g / L 以上、かつ E P A / A A 比が 0 . 2 5 未満である場合に、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者、および h s - C R P 値が 1 . 0 m g / L 以上、かつ E P A / A A 比が 0 . 2 5 以上 0 . 5 0 未満である場合に、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者として抽出する、上記 (1 9) または (2 0) に記載の心血管疾患リスクが高い被験者を抽出する方法。

20

(2 3) 前記被験者に心血管疾患の既往がない、上記 (1 9) ~ (2 1) のいずれかに記載の方法。

【 0 0 1 9 】

(2 4) 上記 (1 9) ~ (2 3) のいずれかに記載の方法に使用するための、少なくとも血中 h s - C R P 値を測定する手段を含む検査キット。

【 0 0 2 0 】

(2 5) 上記 (2 3) に記載の方法によって抽出された被験者に、上記 (1) ~ (1 2) のいずれかに記載の心血管疾患一次予防剤を投与する工程を備える心血管疾患一次予防方法。

30

【 発明の効果 】

【 0 0 2 1 】

本発明によれば、心血管疾患一次リスク評価用マーカ－、心血管疾患リスクが高い被験者を抽出する方法、心血管疾患の既往が無い、血中 h s - C R P 値が 1 . 0 m g / L 以上の被験者に投与して、心血管疾患リスクを低下させるための、E P A、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも 1 つを有効成分として含有する心血管疾患一次予防剤および / または心血管疾患一次予防方法が提供される。

40

【 0 0 2 2 】

本発明の心血管疾患一次予防剤は、スタチン系薬剤の投与を受けている被験者および受けていない被験者のいずれにも投与することができ、心血管疾患の既往がない、血中 h s - C R P 値が 1 . 0 m g / L 以上の被験者の心血管疾患リスクを低下させることができる。

【 0 0 2 3 】

また、本発明の心血管疾患一次予防剤は、脂質異常症 (高脂血症) 患者および脂質異常症 (高脂血症) の診断を受けたことがない被験者のいずれにも投与することができ、また、脂質異常症の種類および程度に係らず投与することができ、スタチン系薬剤の投与の有無によらず投与することができ、心血管疾患の既往がない、血中 h s - C R P 値が 1 . 0

50

mg / L以上の被験者の心血管疾患リスクを低下させることができる。

【0024】

本発明の心血管疾患リスクを評価するためのマーカーは、血中hs-CRP値および血清EPA/AA比を用いて、精度よく、かつ客観的に心血管疾患リスクを評価することができる。

【0025】

本発明の心血管疾患一次リスク評価用マーカーを用いると、本発明の心血管疾患一次予防剤を投与すべき、心血管疾患一次リスクが高い被験者を抽出することができる。

【0026】

本発明の心血管疾患一次予防方法を用いると、脂質異常症（高脂血症）の有無によらず、また、脂質異常症の種類および程度に係らず、スタチン系薬剤の投与の有無によらず、心血管疾患の既往がない、血中hs-CRP値が1.0mg/L以上の心血管疾患一次リスクが高い被験者の心血管疾患一次予防を行うことができる。また、本発明の心血管疾患一次予防方法は、スタチン系薬剤を投与し、脂質異常症においては一定の治療効果を奏している被験者において、心血管疾患リスクが高い被験者を早期に検出し、心血管疾患リスクを低減するための方法として、有効な方法である。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】図1(A)は、血中hs-CRP値が1.0mg/L未満の群（低hs-CRP群）の血清EPA/AA比とハザード比との関係を表すグラフである。図1(B)は、血中hs-CRP値が1.0mg/L以上の群（高hs-CRP群）の血清EPA/AA比とハザード比との関係を表すグラフである。

【図2】図2は、血中hs-CRP値が1.0mg/L以上の群（高hs-CRP群）についての、スタチン系薬剤投与の有無およびEPA投与の有無と、心血管、冠動脈および脳卒中のそれぞれの疾患発症率（%）との関係を表すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0028】

以下に本発明を詳細に説明する。

[心血管疾患一次予防剤]

本発明の心血管疾患一次予防剤は、心血管疾患の既往がない、血中hs-CRP値が1.0mg/L以上の被験者に投与し、心血管疾患リスクを低下させるための、EPA、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つを有効成分として含有する心血管疾患一次予防剤である。

【0029】

心血管疾患

本発明において、心血管疾患は、冠動脈疾患、脳卒中（脳血管障害）および末梢血管疾患を含み、好ましくは冠動脈疾患および脳卒中を含み、より好ましくは冠動脈疾患を含む。冠動脈疾患は、具体的には、例えば、心筋梗塞および狭心症を含む。脳卒中は、具体的には、例えば、脳梗塞および脳出血を含む。

また、本発明において、心血管疾患の既往がないとは、冠動脈疾患、脳卒中（脳血管障害）および末梢血管疾患を発症したことがないこと、具体的には、例えば、心筋梗塞、狭心症等の冠動脈疾患、および脳梗塞、脳出血等の脳血管疾患の確定診断を受けていないことをいう。また、既往の心血管疾患発症時の心血管責任部位と異なる部位において心血管イベントが発症した場合は、心血管疾患初発と分類することができ、広義にはこのような患者は心血管疾患の既往がない患者の心血管イベント発症とすることもできる。

【0030】

被験者

本発明において、本発明の一次予防剤は、心血管疾患の既往がない、血中hs-CRP値が1.0mg/L以上の、1.5mg/L以上の、あるいは2.0mg/L以上の被験者に投与される。そして、本発明の一次予防剤は、上記要件を満たす被験者であれば、他

10

20

30

40

50

の疾患の有無や、他の薬剤の投与の有無を問わず、投与することができ、しかも有効である。

【0031】

《血中hs-CRP値の測定方法》

血中hs-CRPの測定方法は、C反応性蛋白質(CRP) 0.1mg/L以上、好ましくは0.05mg/L以上、より好ましくは0.01mg/Lの感度を有する高感度CRP測定法であれば特に限定されない。このような高感度CRP測定法としては、ELISA法、ラテックス・ネフェロメトリー法、レーザー・ネフェロメトリー法、改良ラテックス免疫比濁法等が挙げられる。例えば、ELISA法としては、バナリストエスhsCRP(三和化学研究所、名古屋、日本)、ELISA Kit High Sensitivity C-Reactive Protein(イムノ・バイオロジカル ラボラトリーズ(Immuno-Biological Laboratories, Inc.)、ミネソタ、アメリカ)およびhsCRP Human ELISA(バイオベンダー(BioVendor)、ハイデルベルグ、ドイツ)、ラテックス・ネフェロメトリー法としては、N-ラテックス CRP II(シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス、東京、日本)、改良ラテックス免疫比濁法としては、ピトロス マイクロチップ hsCRP(オーソ・クリニカル・ダイアグノスティクス、東京、日本)等の市販の測定キットを使用することができる。

10

【0032】

《血清EPA/AA比およびその測定方法》

血清EPA/AA比は、血清総脂質中のEPAとAAとの濃度(単位: $\mu\text{g}/\text{mL}$)比であるが、血漿総脂質中のEPAとAAとの濃度(単位: $\mu\text{g}/\text{mL}$)比も含む意味で記載される。また、血清総脂質中または血漿総脂質中のEPAとAAとのモル濃度(単位: mol/mL)比として記載することもできる。

20

上記投与対象被験者の血清EPA/AA比は、特に限定されないが、0.50未満が好ましく、0.40未満がより好ましく、0.25未満がさらに好ましく、0.20未満がなお好ましく、0.10未満がなおいっそう好ましい。

EPAおよびAAの測定方法は、特に限定されないが、血清または血漿を加水分解し、総脂質中のEPAおよびAAをガスクロマトグラフ(GC)法、ガスクロマトグラフ-マススペクトル(GC-MS)法、GC×GC-MS法等が挙げられる。

30

【0033】

《他の疾患》

上記他の疾患としては、例えば、脂質異常症(高脂血症)、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞および末梢動脈疾患等が含まれる。

上記脂質異常症は、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール血症、低非HDLコレステロール血症、高アポリポ蛋白質B血症、高リポ蛋白質関連ホスホリパーゼA₂血症および高トリグリセリド血症を含む。

【0034】

《他の薬剤》

上記他の薬剤としては、例えば、脂質異常症治療剤が挙げられる。

上記脂質異常症治療剤は、コレステロール合成阻害剤(HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン系薬剤))、コレステロール異化促進剤(プロブコール等)、コレステロール吸収阻害薬(コレステラミン等(陰イオン交換樹脂))、トリグリセリド(TG)合成阻害剤(フィブラート系薬剤)、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ等)等を含む。

40

【0035】

有効成分

本発明の心血管疾患一次予防剤は、有効成分として、EPA、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つを含有する。EPA、その塩およびエステルから

50

なる群から選択された有効成分は、本発明の心血管疾患一次予防剤が含有する脂肪酸（塩およびエステルを含む）の総量に対して、40質量%以上含有されることが好ましく、60質量%以上含有されることがより好ましく、80質量%以上含有されることがさらに好ましく、90質量%以上含有されることがなお好ましく、なおいっそう好ましくは、95質量%以上含有されることが、96.5質量%以上含有されることが、97質量%以上含有されることが、98質量%以上含有されることがであり、すなわち含有率が高いことがより好ましい。

【0036】

上記EPAは、全-シス-5, 8, 11, 14, 17-イコサペンタ酸 (all-cis-5, 8, 11, 14, 17-icosapentaenoic acid)、または (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエン酸である。

10

【0037】

上記EPAの塩は、特に限定されないが、ナトリウム塩（以下「EPA-Na」と記載する場合がある。）が好ましい。

【0038】

上記EPAのエステルは、特に限定されないが、グリセリドエステルまたはエチルエステルが好ましく、エチルエステルがより好ましい。

【0039】

EPA、その塩およびエステルのうちでは、EPA-Eがより好ましい。

20

【0040】

上記EPA、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つとしては、EPA-Eがより好ましい。

【0041】

上記有効成分以外の長鎖不飽和脂肪酸

本発明の心血管疾患一次予防剤は、さらに、上記有効成分以外の長鎖不飽和脂肪酸、特に-3長鎖不飽和脂肪酸、好ましくは-3長鎖多価不飽和脂肪酸を含有してもよい。

【0042】

-3長鎖多価不飽和脂肪酸としては、例えばDHA、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つが例示され、本発明の心血管疾患一次予防剤が含有する脂肪酸（塩およびエステルを含む）の総量に対して、60質量%以下含有されることが好ましく、40質量%以下含有されることがより好ましく、20質量%以下含有されることがさらに好ましく、10質量%以下含有されることがなお好ましく、なおいっそう好ましくは、5質量%以下含有されることが、3.5質量%以下含有されることが、3質量%以下含有されることが、2質量%以下含有されることが、0.3質量%以下含有されることがであり、すなわち含有率が低いことがより好ましい。

30

【0043】

EPA、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも1つを含めて-3長鎖多価不飽和脂肪酸（塩およびエステルを含む）の総量としては、本発明の心血管疾患一次予防剤が含有する脂肪酸（塩およびエステルを含む）の総量に対して、40質量%以上含有されることが好ましく、70質量%以上含有されることがより好ましく、80質量%以上含有されることがさらに好ましく、90質量%以上含有されることがなお好ましく、なおいっそう好ましくは、95質量%以上含有されることが、96.5質量%以上含有されることが、97質量%以上含有されることが、98質量%以上含有されることがであり、すなわち含有率が高いことがより好ましい。

40

【0044】

上記DHAは、全-シス-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸 (all-cis-4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoic acid)、または (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエン酸である。

50

【 0 0 4 5 】

上記 D H A の塩は、特に限定されないが、ナトリウム塩（以下「D H A - N a」と記載する場合がある。）が好ましい。

【 0 0 4 6 】

上記 D H A のエステルは、特に限定されないが、グリセリドエステルまたはエチルエステルが好ましく、エチルエステルがより好ましい。

【 0 0 4 7 】

D H A、その塩およびエステルのうちでは、D H A - E がより好ましい。

【 0 0 4 8 】

上記 D H A、その塩およびエステルからなる群から選択される少なくとも 1 つとしては、D H A - E がより好ましい。

10

【 0 0 4 9 】

- 6 長鎖不飽和脂肪酸、なかでも A A の含有量は、本発明の心血管疾患一次予防剤が含有する脂肪酸（塩およびエステルを含む）の総量に対して、5 質量%以下が好ましく、2 質量%以下がより好ましく、1 質量%以下がさらに好ましく、実質的に含有しないことが好ましい。

【 0 0 5 0 】

その他の含有してもよい成分

本発明の心血管疾患一次予防剤は、上記成分の他に、薬学的に許容され得る賦形剤を含有してもよい。E P A および D H A はいずれも高度に不飽和であるため、抗酸化剤、例えばブチレート化ヒドロキシトルエン、ブチレート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、没食子酸、医薬として許容されうるキノンおよび - トコフェロールを有効量含有させることができる。

20

【 0 0 5 1 】

剤形

剤形としては、錠剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、顆粒剤、細粒剤、酸剤、経口用液体製剤、自己乳化型製剤、乳剤、シロップ剤、ゼリー剤の形で、被験者に経口投与されるが、とりわけ、カプセル、例えば軟質カプセルやマイクロカプセルに封入しての経口投与が好ましい。

【 0 0 5 2 】

なお、高純度 E P A - E 含有軟カプセル剤であるエパデール^(R) およびエパデール^(R) S は、副作用の発現が少ない安全な閉塞性動脈硬化症および高脂血症治療薬として既に日本で市販されており、全脂肪酸中の E P A - E 含有割合は 96.5 質量%以上である。また、バシーパ^(R) (Vascepa^(R)) (アマリン・ファーマ) が高 T G 血症治療薬として既にアメリカで市販されている。

30

【 0 0 5 3 】

また、全脂肪酸中 E P A - E を約 46 質量%および D H A - E を約 38 質量%含有する軟質カプセル剤（ロバザ^(R)、Lovaza^(R) (グラクソ・スミス・クライン)、オマコール^(R)、Omacor^(R) (プロノバ) およびロトリガ^(R)、Lotoriga^(R) (武田薬品工業)) が高 T G 血症治療薬として既にアメリカ、欧州および日本等で市販されている。

40

【 0 0 5 4 】

本発明の心血管疾患一次予防剤としては、これらの市販品を入手して使用することもできる。E P A - E と D H A - E を含有する物としては、例えばロバザ^(R)、オマコール^(R) またはロトリガ^(R) が好ましく、全脂肪酸中の E P A - E 含有割合が 96.5 質量%以上のエパデール^(R)、バシーパ^(R) 等の高純度 E P A - E 含有剤が、実質的に A A を含有しないのでより好ましい。

【 0 0 5 5 】

投与量、投与期間

本発明の心血管疾患一次予防剤の投与量および投与期間は、心血管疾患の一次予防効果

50

を表すのに十分な量および期間とされるが、その剤形、投与方法、1日当たりの投与回数、体重、年齢等によって適宜増減することができる。

【0056】

本発明の心血管疾患一次予防剤は、血中hs-CRP値が治療開始時または前回の測定の値に比べて0.1mg/L以上低下するように、好ましくは0.25mg/L以上低下するように、より好ましくは0.5mg/L以上低下するように、さらに好ましくは0.75mg/L以上低下するように、なお好ましくは1.0mg/L以上低下するように、なおいっそう好ましくは1.5mg/L以上低下するように、あるいは2.0mg/L未満を維持するように、好ましくは1.5mg/L未満を維持するように、より好ましくは1.25mg/L未満を維持するように、さらに好ましくは1.0mg/L未満を維持するように、なお好ましくは0.75mg/L未満を維持するように、なおいっそう好ましくは0.5mg/L未満を維持するように、かつ血清EPA/AA比が治療開始時または前回の測定の値に比べて0.1以上上昇するように、好ましくは0.20以上上昇するように、より好ましくは0.25以上上昇するように、さらに好ましくは0.40以上上昇するように、なお好ましくは0.50以上上昇するように、なおいっそう好ましくは0.60以上上昇するように、あるいは0.50以上を維持するように、好ましくは0.60以上を維持するように、より好ましくは0.70以上を維持するように、さらに好ましくは0.75以上を維持するように、なお好ましくは0.80以上を維持するように、なおいっそう好ましくは1.0以上を維持するように投与量および投与期間を設定することが好ましい。

10

20

【0057】

経口投与する場合はEPA-Eとして0.1~10g/日、好ましくは0.3~6g/日、より好ましくは0.9~3.6g/日、さらに好ましくは1.8~2.7g/日を3回に分けて投与するが、必要に応じて全量を1回あるいは数回に分けて投与してもよい。また、経口投与する場合は-3長鎖多価不飽和脂肪酸(塩およびエステルを含む)の総量として0.1~10g/日、好ましくは0.3~9g/日、より好ましくは1~6g/日、さらに好ましくは2~4g/日を3回に分けて投与するが、必要に応じて全量を1回あるいは数回に分けて投与してもよい。

【0058】

1回投与量および1日投与回数として例えば、1日に、0.3gを1回、0.3gを2回、0.3gを3~10回、0.6gを1回、0.6gを2回、0.6gを3~10回、0.9gを1回、0.9gを2回、0.9gを3~10回、1gを1回、1gを2回、1gを3~10回、1.2gを1回、1.2gを2回、1.2gを3~8回、1.8gを1回、1.8gを2回、1.8gを3~5回、2gを1回、2gを2回、2gを3~5回、2.4gを1回、2.4gを2回、2.4gを3~4回、2.7gを1回、2.7gを2回、2.7gを3回、3gを1回、3gを2回、3gを3回、3.6gを1回、3.6gを2回、4gを1回、4gを2回、4.5gを1回、4.5gを2回、5gを1回、5gを2回、6gを1回、7gを1回、8gを1回、9gを1回、10gを1回、あるいはこれらの1回投与量および1日投与回数を適宜組み合わせることで服用することが例示される。

30

【0059】

投与時間は食中ないし食後が好ましく、食直後(30分以内)投与がさらに好ましい。自己乳化型製剤は吸収性に優れるため、投与時間の制限は必要なく任意の時間に投与することができ、例えば食前、食間や就寝前に投与することもできる。上記投与量を経口投与する場合、投与期間は1年以上、好ましくは2年以上、より好ましくは3.5年以上、さらに好ましくは5年以上であるが、心血管イベントの発症および/または再発の危険度が高い状態が続いている間は投与を継続することが望ましい。場合により1日~3ヵ月程度、好ましくは1週間~1ヵ月程度の休薬期間を設けることもできる。

40

【0060】

[心血管疾患リスクを評価するためのマーカー]

本発明の心血管疾患の既往がない被験者の心血管疾患リスクを評価するための組合せマ

50

ーカーは、血中hs-CRP値と、血清EPA/AA比との両方を含むものである。

【0061】

血中高感度C反応性蛋白質値

血中高感度C反応性蛋白質値は、血中高感度CRP値または血中hs-CRP値ともいい、血中（血清中、血漿中）のC反応性蛋白質の濃度（単位：mg/L）を表す。

hs-CRP値および通常のC反応性蛋白質値は、どちらも同じ蛋白質（C反応性蛋白質）の血中濃度を表しているが、hs-CRP値の方が高感度の測定法を用いてC反応性蛋白質を定量している。通常のC反応性蛋白質の測定方法の測定限界が1mg/L程度であるのに対し、hs-CRPの測定方法の測定限界は0.1mg/L、好ましくは0.01mg/Lである。

10

測定方法としては、ELISA法、LA/ネフェロメトリー法等がある。

【0062】

血清EPA/AA比

血清EPA/AA比は、血清総脂質中のEPAのAAに対する質量比である。

定量方法としては、血清または血漿を加水分解し、総脂質中のEPAおよびAAのそれぞれを定量し、EPAの質量をAAの質量で除して求める。

EPAおよびAAの定量方法としては、ガスクロマトグラフ（GC）法、ガスクロマトグラフ/マススペクトル（GC/MS）法、FTIR法（AOAC法）等が挙げられる。

【0063】

心血管疾患リスク評価基準

血中hs-CRP値が1.0mg/L以上、かつ血清EPA/AA比が0.50未満を心血管疾患高リスクと評価する。

また、血中hs-CRP値が1.0mg/L以上、かつ血清EPA/AA比が0.25未満を心血管疾患特高リスク、血中hs-CRP値が1.0mg/L以上、かつ血清EPA/AA比が0.25以上0.50未満を心血管疾患高リスクと評価してもよい。

さらに、加えて、血中hs-CRP値が1.0mg/L以上、かつ血清EPA/AA比が0.50以上を中リスクと評価してもよい。

また、前記血清EPA/AA比の閾値0.50未満を0.26未満～0.74未満の間の任意の数値に設定することもでき、例えば0.70未満、0.60未満、0.40未満あるいは0.30未満としてリスク評価することができる。また、血清EPA/AA比の閾値0.25未満を、例えば0.20未満あるいは0.10未満としてリスク評価することもできる。

20

30

さらに、血中hs-CRP値が1.0mg/L以上、かつ血清EPA/AA比が前回の測定値に比べて0.10以上低下した場合、好ましくは0.20以上低下した場合、より好ましくは0.25以上低下した場合、さらに好ましくは0.30以上低下した場合、なお好ましくは0.40以上低下した場合、なおいっそう好ましくは0.50以上低下した場合をリスク上昇と評価してもよい。

ただし、血中hs-CRP値が1.0mg/L未満では、血清EPA/AA比と心血管疾患リスクとは関連しない。また、上記リスク評価基準の血中hs-CRP値1.0mg/L以上を、1.5mg/L以上あるいは2.0mg/L以上に変更して評価することもできる。

40

【0064】

本発明の組合せマーカーの一例としては、被験者および/または医師等が被験者の血中hs-CRP値および血清EPA/AA比の両方を同時に認識できる媒体が挙げられる。より具体的には、血中hs-CRP値および血清EPA/AA比の両方が記載あるいは記録されている媒体が、好ましくは両測定結果およびそれらの組合せによる前記リスク評価が記載あるいは記録されている媒体が挙げられる。具体的には、媒体は紙媒体や電子記録媒体等が例示される。

【0065】

現時点では、血中C反応性蛋白質値と血清EPA/AA比との関連については明らかに

50

されていない。EPAは血管内皮機能障害の改善、血小板凝集抑制、抗炎症作用によるプラーク安定化といった作用を持つとされている。一方、AAは血小板凝集能が強い生理活性物質や強力な炎症惹起性物質を産生するとされている。

また、本発明により、血中C反応性蛋白質値上昇は心血管疾患のリスク因子であることから、血中C反応性蛋白質値が高い群（高hs-CRP群；血中CRP値 1.0 mg/L）で、血清EPA/AA比と心血管疾患リスクとの間に有意な相関がみられたと考えられる。

【0066】

[心血管疾患リスクが高い被験者を抽出する方法]

本発明の心血管疾患リスクが高い被験者を抽出する方法の第1態様は、
被験者の血中hs-CRP値を測定する工程と、

被験者の血清EPA/AA比を測定する工程と、

前記血中hs-CRP値と前記血清EPA/AA比とを組み合わせ、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者として抽出する工程とを備える方法である。

10

【0067】

本発明の心血管疾患リスクが高い被験者を抽出する方法の第2態様は、
被験者の血中hs-CRP値を測定する工程および血清EPA/AA比を測定する工程を有し、

前記血中hs-CRP値と前記血清EPA/AA比とを組み合わせ、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者として抽出する工程を備える方法である。

20

【0068】

より詳細には、前記第1の態様および第2の態様において、血中hs-CRP値が1.0 mg/L以上、かつ前記血清EPA/AA比が一定値未満、例えば0.50未満あるいは0.25未満である場合に、当該被験者を心血管疾患高リスク被験者あるいは心血管疾患特高リスク被験者として抽出する工程とを備える方法である。

また、前記血清EPA/AA比の閾値0.50未満を0.26未満～0.74未満の間の任意の数値に設定することもでき、例えば0.70未満、0.60未満、0.40未満あるいは0.30未満として血管疾患リスク被験者を抽出する工程とを備える方法である。

30

また、上記抽出方法の血中hs-CRP値1.0 mg/L以上を、1.5 mg/L以上あるいは2.0 mg/L以上に変更して抽出することもできる。

【0069】

[心血管疾患リスクが高い被験者を抽出するための検査キット]

本発明の検査キットは、上記心血管疾患リスクが高い被験者を抽出する方法に使用するための、少なくとも血中hs-CRP値を測定する手段を含む検査キットである。

hs-CRP値を測定するための手段としては、既に記載したとおり、ELISA法、ラテックス・ネフェロメトリー法、レーザー・ネフェロメトリー法、改良ラテックス免疫比濁法等によりhs-CRP値を求めるため、これらの方法に用いる試薬等を含めることが好ましい。

40

【0070】

[心血管疾患リスクが高い被験者の心血管疾患一次予防方法]

上記した方法によって心血管疾患リスクが高い被験者を抽出した後、当該被験者に対して本発明の心血管疾患一次予防剤を投与することで、心血管疾患の発症リスクを低減する方法である。発症リスクを低減するための指標として、本発明の予防方法においては、血中hs-CRP値を治療開始時または前回の測定の値に比べて0.1 mg/L以上低下させること、好ましくは0.25 mg/L以上低下させること、より好ましくは0.5 mg/L以上低下させること、さらに好ましくは0.75 mg/L以上低下させること、なお

50

好ましくは1.0 mg/L以上低下させること、なおいっそう好ましくは1.5 mg/L以上低下させること、あるいは2.0 mg/L未満に維持させること、好ましくは1.5 mg/L未満に維持させること、より好ましくは1.25 mg/L未満に維持させること、さらに好ましくは1.0 mg/L未満に維持させること、なお好ましくは0.75 mg/L未満に維持させること、なおいっそう好ましくは0.5 mg/L未満に維持させること、かつ血清EPA/AA比を治療開始時または前回の測定の値に比べて0.1以上上昇させること、好ましくは0.20以上上昇させること、より好ましくは0.25以上上昇させること、さらに好ましくは0.40以上上昇させること、なお好ましくは0.50以上上昇させること、なおいっそう好ましくは0.60以上上昇させること、あるいは0.50以上に維持させること、好ましくは0.60以上に維持させること、より好ましくは0.70以上に維持させること、さらに好ましくは0.75以上に維持させること、なお好ましくは0.80以上に維持させること、なおいっそう好ましくは1.0以上に維持させること、を目標にすることもできる。

10

【0071】

所望により、HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）や他の脂質異常症治療剤、高血圧症治療剤、糖尿病治療剤、慢性腎臓病治療剤、非心原性脳梗塞治療剤および末梢動脈疾患治療剤等を本発明の心血管疾患一次予防剤に混合したり、組み合わせて使用したりすることによって、HMG-CoA還元酵素阻害剤や他の脂質異常症治療剤、高血圧症治療剤、糖尿病治療剤、慢性腎臓病治療剤、非心原性脳梗塞治療剤および末梢動脈疾患治療剤等の効果を合わせて得ることができる。

20

【0072】

本発明の方法は、スタチン系薬剤を投与して、LDLコレステロールが一定の値（例えば、120 mg/dL未満、100 mg/dL未満あるいは80 mg/dL未満）に管理されている患者に対しても、有効である。特に、スタチン系薬剤を投与し、脂質レベルが正常域にあり見かけ上は治療が成功しているような患者において、前述の方法によって心血管疾患リスクが高い被験者を抽出した後、本発明の一次予防剤を使用して、心血管疾患の新規発症リスクを低減させることができる。

【実施例】

【0073】

1. 疫学調査の概要

本実施例では、発明者らは、久山町研究の一環として、血清EPA/AA比と心血管疾患発症・死亡リスクとの関連を検討した。

久山町研究とは、福岡県福岡市に隣接した糟屋郡久山町（人口約8,400人）の住民を対象に1961年から行われている、脳卒中、心血管疾患等の疫学調査である。久山町住民は全国平均とほぼ同じ年齢・職業分布を持っており、偏りのほとんどない平均的な日本人集団であると考えられる。久山町研究の特徴として、全住民を対象（40歳以上）、前向きな追跡研究（コホート研究）、研究スタッフによる検診・往診、受診率（80%以上）、剖検率（約80%）、追跡率（99%以上）といった点が挙げられる。最大の特徴は、この剖検率の高さにある。正確な死因を知るという点において、剖検以上に正確な診断方法はない。しかも、追跡調査の精度も高いと考えられる。また、久山町研究では40歳以上の住民を5年ごとに集団に新しく加えているため、生活習慣の移り変わりの影響や、リスク因子の変遷をも窺い知ることができる。

30

40

【0074】

2. 被験者・追跡期間

2002年に登録された40歳以上の住民3,103例を被験者とした。心血管疾患の既往のある者およびEPA/AA比が得られていない者は除外された。また、平均追跡期間は5.1年であった。

被験者3,103例のうち、全死亡例は191例であった。このうち、死亡原因は、心血管疾患（疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版（ICD10）：I00-I99）48例、癌（ICD10：C00-D48）70例、感染症（ICD10：A00-

50

B99、J00 - J39、J69、N13.6) 39例、その他の原因34例であった。また、心血管疾患発症例(生存、死亡)は127例であり、このうち、冠動脈疾患発症例は49例、脳卒中発症例は83例であった。

【0075】

3. 分析方法

(1) 血清EPA/AA比

被験者の血清EPA/AA比は、被験者の血液を採取し、血清または血漿を加水分解し、総脂質中のEPAおよびAAをガスクロマトグラフ法で定量して濃度を測定し(単位: $\mu\text{g}/\text{mL}$)、EPAのAAに対する濃度比を算出した。

(2) hs-CRP値

被験者の血中hs-CRP値は、被験者の血液を採取し、市販の高感度CRP測定ラテックス試薬を用いて試料を処理し、生化学自動分析装置を用いて測定を行った(単位: mg/L)。

【0076】

4. 血清EPA/AA比と全死亡および心血管死との関係

Cox比例ハザードモデルを用いて、血清EPA/AA比と、全死亡および心血管死との関係を、年齢および性別の潜在的交絡因子を調整して解析したところ、全死亡リスクは血清EPA/AA比が0.25未満、0.25 - 0.49、0.5 - 0.74および0.75以上の群で、それぞれ、1000人・年あたり、23.5、11.8、12.8および11.5人・年であった(傾向分析のp値=0.01)。同様に、心血管死リスクも血清EPA/AA比が低下するほど増加し、血清EPA/AA比が0.25未満、0.25 - 0.49、0.5 - 0.74および0.75以上の群で、それぞれ、1000人・年あたり、4.9、4.0、2.2および1.6人・年であった(傾向分析のp値=0.03)。すなわち、血清EPA/AA比が0.25未満の被験者は、血清EPA/AA比が0.75以上の被験者に比べて、全死亡リスクおよび心血管死リスクが、それぞれ、2.04倍および3.06倍であった。

【0077】

一方、ハザード比を全体を基準(1.00)として、Cox比例ハザードモデルを用いて計算した。年齢、性別、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール、脂質異常症治療剤の使用、BMI(ボディマス指数)、喫煙習慣およびアルコール摂取といった潜在的交絡因子を調整した。被験者群の全体では、潜在的交絡因子の調整後、血清EPA/AA比が0.25減少するごとに、心血管死リスクが1.44倍に増加するのに対して、癌による死亡リスク、感染症による死亡リスクおよび他の原因による死亡リスクは1.10倍、1.05倍および1.03倍とほとんど影響を受けないことが明らかとなった。

【0078】

5. 血清EPA/AA比とhs-CRP値との関係

被験者3,103例を、血中hs-CRP値が1.0 mg/L 未満の群(低hs-CRP群)と1.0 mg/L 以上の群(高hs-CRP群)との2群に分けた。さらに、両群を、それぞれ、血清EPA/AA比が0.25未満、0.25~0.49、0.50~0.74、0.75以上の4群ずつに分けた。

血中hs-CRP値および血清EPA/AA比によって区分した各群の被験者数は、表1および表2の「n」の欄に示すとおりであった。

【0079】

低hs-CRP群および高hs-CRP群のそれぞれについて、血清EPA/AA比が0.75以上の群に対する、他の群(血清EPA/AA比が0.50~0.74、0.25~0.49、0.25未満)のハザード比を、Cox比例ハザードモデルを用いて計算した。年齢、性別、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール、脂質異常症治療剤の使用、BMI(ボディマス指数)、喫煙習慣およびアルコール摂取といった潜在的交絡因子を調整した。得られたハザード比を表1および表2の「ハザード比」の欄に示す。

また、図1には、(A)低hs-CRP群のハザード比を表す棒グラフ、および(B)

10

20

30

40

50

高hs-CRP群のハザード比を表す棒グラフを示す。

【0080】

【表1】

表1

低hs-CRP群 ($<1.0\text{mg/L}$)	EPA/AA比	n	ハザード比
	<0.25	414	1.15
	0.25-0.49	1058	1.02
	0.50-0.74	564	1.48
	≥ 0.75	273	1.00

【0081】

低hs-CRP群では、血清EPA/AA比とハザード比との間に有意な関連は認められなかった。

【0082】

【表2】

表2

高hs-CRP群 ($\geq 1.0\text{mg/L}$)	EPA/AA比	n	ハザード比
	<0.25	137	3.39
	0.25-0.49	348	2.32
	0.50-0.74	207	1.15
	≥ 0.75	102	1.00

【0083】

一方、高hs-CRP群($hs-CRP \geq 1.0\text{mg/L}$)では、ハザード比が血清EPA/AA比の低下に伴い有意に上昇し、血清EPA/AA比が0.75以上の群と比べて、0.25~0.49の群で2.32倍、0.25未満の群で3.39倍大きかった。

以上より、血中hs-CRP値と、血清EPA/AA比との組合せマーカーは、心血管疾患リスクを評価するためのマーカーとして有用であることがわかる。そして、この組み合わせマーカーを用いて、血中hs-CRP値が 1.0mg/L 以上、かつ血清EPA/AA比が0.50未満の群を心血管疾患の高リスク群と評価することが妥当であることがわかった。さらに、血中hs-CRP値が 1.0mg/L 以上で、血清EPA/AA比が0.25未満の群は、血清EPA/AA比が0.25以上0.50未満の群よりも有意に高いことから、血中hs-CRP値が 1.0mg/L 以上、かつ血清EPA/AA比が0.25未満の群を心血管疾患の特高リスク群、血中hs-CRP値が 1.0mg/L 以上、かつ0.25以上0.50未満の群を心血管疾患の高リスク群と評価してもよいことがわかった。

【0084】

6. 血中hs-CRP値と5年発症率およびハザード比との関係

被験者を血中hs-CRP値が 1.0mg/L 以上の群と 1.0mg/L 未満の群との2群に分けた。血中hs-CRP値は、市販の測定キットを使用して定量した。

両群のそれぞれについて、心血管疾患、冠動脈疾患および脳卒中の5年発症率(5年間の発症率)およびハザード比を求め、表3の該当欄に表した。ハザード比は全体を基準(1.00)として、Cox比例ハザードモデルを用いて計算した。年齢、性別、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール、脂質異常症治療剤の使用、BMI(ボディマス指数)、喫煙習慣およびアルコール摂取といった潜在的交絡因子を調整した。

【0085】

10

20

30

40

【表3】

表3

hs-CRP	5年発症率(%)	ハザード比 (95%信頼区間)	p値
心血管疾患(CVD)			
<1.0 mg/L	3.5	0.94 (0.78-1.14)	0.01
≥1.0 mg/L	5.9	1.66 (1.14-2.42)	
冠動脈疾患(CHD)			
<1.0 mg/L	1.3	0.93 (0.69-1.25)	0.008
≥1.0 mg/L	2.4	2.62 (1.31-5.23)	
脳卒中			
<1.0 mg/L	2.3	0.98 (0.77-1.24)	0.17
≥1.0 mg/L	3.8	1.37 (0.89-2.12)	

10

【0086】

(1) 心血管疾患

5年発症率は、血中hs-CRP値が1.0mg/L未満の群で3.5%であるのに対し、1.0mg/L以上の群では5.9%であり、上昇していた。

ハザード比は、血中hs-CRP値が1.0mg/L未満の群で0.94(95%信頼区間:0.78~1.14)であるのに対して、1.0mg/L以上の群では1.66(95%信頼区間:1.14~2.42)であり、血中hs-CRP値とハザード比との間に有意な関連が認められた(p値=0.01)。

20

血中hs-CRP値が1.0mg/L以上の被験者群では、血清EPA/AA比が0.25減少するごとに、心血管疾患の発症リスクが1.66倍有意に増加することが明らかとなった。

【0087】

(2) 冠動脈疾患

5年発症率は、血中hs-CRP値が1.0mg/L未満の群で1.3%であるのに対し、1.0mg/L以上の群では2.4%であり、上昇していた。

ハザード比は、血中hs-CRP値が1.0mg/L未満の群で0.93(95%信頼区間:0.69~1.25)であるのに対して、1.0mg/L以上の群では2.62(95%信頼区間:1.31~5.23)であり、血中hs-CRP値とハザード比との間に有意な関連が認められた(p値=0.008)。

30

血中hs-CRP値が1.0mg/L以上の被験者群では、血清EPA/AA比が0.25減少するごとに、冠動脈疾患の発症リスクが2.62倍有意に増加することが明らかとなった。

【0088】

(3) 脳卒中

5年発症率は、血中hs-CRP値が1.0mg/L未満の群で2.3%であるのに対し、1.0mg/L以上の群では3.8%であり、上昇していた。

ハザード比は、血中hs-CRP値が1.0mg/L未満の群で0.98(95%信頼区間:0.77~1.24)であるのに対して、1.0mg/L以上の群では1.37(95%信頼区間:0.89~2.12)であった。また、血中hs-CRP値とハザード比との間では、異質性のp値=0.17であった。

40

血中hs-CRP値が1.0mg/L以上の被験者群では、血清EPA/AA比が0.25減少するごとに、脳卒中の発症リスクが1.37倍に増加することが明らかとなった。

【0089】

7. スタチン系薬剤およびEPAの投与の有無とイベント数との関係

被験者の全体から血中hs-CRP値が1.0mg/L以上の群(高hs-CRP群)を抽出した。血中hs-CRP値は、市販の測定キットを使用して定量した。

さらに、高hs-CRP群を、スタチン系薬剤投与の有無およびEPA投与の有無によ

50

って4群に分けた。

各群についての、心血管疾患、冠動脈疾患および脳卒中のイベントの有無を表4に表した。表中、「スタチン(-)+EPA(-)」は、被験者にスタチン系薬剤およびEPAのいずれも投与されていないことを表し、「スタチン(+)+EPA(-)」は、スタチン系薬剤は投与されているがEPAは投与されていないことを表し、「スタチン(-)+EPA(+)」は、スタチン系薬剤は投与されておらず、EPAは投与されていることを表し、「スタチン(+)+EPA(+)」は、スタチン系薬剤およびEPAがともに投与されていることを表す。さらに、イベント(-)およびイベント(+)は、それぞれ、イベントが発生しなかったことおよび発生したことを示す。

【0090】

10

表4には、高hs-CRP群についての、心血管疾患、冠動脈疾患および脳卒中のイベントが発生しなかった数および発生した数、各群の被験者数を示す。

【0091】

図2には、各群の心血管疾患発症率(%)、冠動脈疾患発症率(%)および脳卒中発症率(%)を示す。

【0092】

【表4】

表4

高hs-CRP群(hs-CRP≥1.0mg/L)	心血管疾患		イベント(-)	イベント(+)	合計
		スタチン(-)+EPA(-)	691	42	733
		スタチン(+)+EPA(-)	51	5	56
		スタチン(-)+EPA(+)	4	0	4
		スタチン(+)+EPA(+)	1	0	1
	冠動脈疾患		イベント(-)	イベント(+)	合計
		スタチン(-)+EPA(-)	717	16	733
		スタチン(+)+EPA(-)	53	3	56
		スタチン(-)+EPA(+)	4	0	4
		スタチン(+)+EPA(+)	1	0	1
	脳卒中		イベント(-)	イベント(+)	合計
		スタチン(-)+EPA(-)	705	28	733
		スタチン(+)+EPA(-)	54	2	56
スタチン(-)+EPA(+)		4	0	4	
スタチン(+)+EPA(+)		1	0	1	

20

30

【0093】

(1) 心血管疾患

心血管疾患は、高hs-CRP群において、スタチン系薬剤の投与の有無によらず、EPAを投与した群では、イベントが発生しなかった。

また、EPAを投与しなかった群では、スタチン系薬剤を投与した群の方が、投与しなかった群よりもイベントの発生率が高かったが、これは、スタチン系薬剤を投与されている群は脂質異常症(高脂血症および/または高コレステロール血症)を有しているため、あるいは投与されていない群よりも脂質異常症の程度が重いため、ハイリスク群であることが原因となっていると考えられる。すなわち、心血管疾患は、高hs-CRP群において、脂質異常症の有無あるいは脂質異常症の程度によらず、EPAを投与した群では、イベントが発生しなかったと考えられる。

40

したがって、本発明の心血管疾患一次予防剤は、スタチン系薬剤投与の有無に関わらず、また、脂質異常症の有無あるいは脂質異常症の程度によらず、心血管疾患の一次予防に有効である。

【0094】

(2) 冠動脈疾患

冠動脈疾患は、高hs-CRP群において、スタチン系薬剤の投与の有無によらず、E

50

PAを投与した群では、イベントが発生しなかった。

また、EPAを投与しなかった群では、スタチン系薬剤を投与した群の方が、投与しなかった群よりもイベントの発生率が高かったが、これは、スタチン系薬剤を投与されている群は脂質異常症（高脂血症および/または高コレステロール血症）を有しているため、あるいは投与されていない群よりも脂質異常症の程度が重いため、ハイリスク群であることが原因となっていると考えられる。すなわち、冠動脈疾患は、高hs-CRP群において、脂質異常症の有無あるいは脂質異常症の程度によらず、EPAを投与した群では、イベントが発生しなかったと考えられる。

したがって、本発明の心血管疾患一次予防剤は、スタチン系薬剤投与の有無に関わらず、また、脂質異常症の有無あるいは脂質異常症の程度によらず、冠動脈疾患の一次予防に有効である。

10

【0095】

(3) 脳卒中

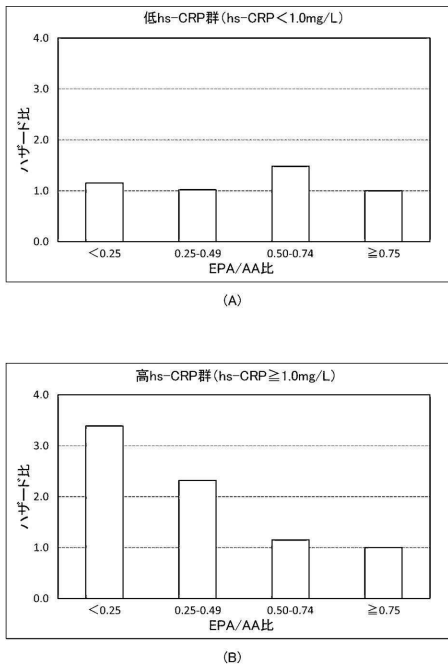
脳卒中は、高hs-CRP群および全体のいずれにおいても、スタチン系薬剤の投与の有無によらず、EPAを投与した群では、イベントが発生しなかった。

また、EPAを投与しなかった群では、スタチン系薬剤を投与した群と投与しなかった群との間に、イベントの発生率に大きな差はなかった。

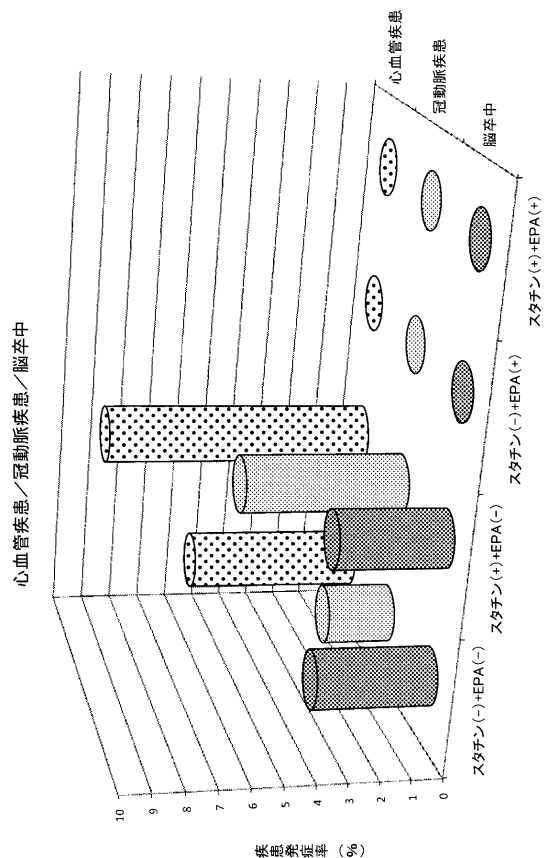
したがって、本発明の心血管疾患一次予防剤は、スタチン系薬剤投与の有無に関わらず、また、脂質異常症の有無あるいは脂質異常症の程度によらず、脳卒中の一次予防に有効である。

20

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 1 N 33/50 (2006.01) G 0 1 N 33/50 F
G 0 1 N 33/53 (2006.01) G 0 1 N 33/53 D

(72)発明者 二宮 利治
福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内
(72)発明者 矢野 崇
東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 Diabetes Care , 2 0 0 7年 , vol.30 no.1 , pp.144-146
Internal Medicine , 2 0 1 2年 4月29日 , 51(9) , pp.1009-1014

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0
G 0 1 N 3 3 / 1 5
G 0 1 N 3 3 / 5 0
G 0 1 N 3 3 / 5 3
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)