

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7474463号
(P7474463)

(45)発行日 令和6年4月25日(2024.4.25)

(24)登録日 令和6年4月17日(2024.4.17)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/495
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00

F I

請求項の数 6 (全28頁)

(21)出願番号 特願2019-547594(P2019-547594)
 (86)(22)出願日 平成29年11月21日(2017.11.21)
 (65)公表番号 特表2019-535830(P2019-535830)
 A)
 (43)公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)
 (86)国際出願番号 PCT/US2017/062771
 (87)国際公開番号 WO2018/094387
 (87)国際公開日 平成30年5月24日(2018.5.24)
 審査請求日 令和2年11月20日(2020.11.20)
 審判番号 不服2022-14801(P2022-14801/J
 1)
 審判請求日 令和4年9月20日(2022.9.20)
 (31)優先権主張番号 62/424,771
 (32)優先日 平成28年11月21日(2016.11.21)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 最終頁に続く

(73)特許権者 519179615
 サーモス・セラピューティクス・インコ
 ーポレイテッド
 S a g h m o s T h e r a p e u t i
 c s , I n c .
 アメリカ合衆国0 6 8 7 0 コネチカット
 州オールド・グリニッジ、フォレスト・
 アベニュー5 3 番、スヴィート1 5 0
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 造影剤誘発急性腎障害の予防および/または処置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

血管造影剤を用いる処置を受けている患者における造影剤誘発急性腎障害 (C I - A K I) またはその慢性腎疾患 (C K D) への進行の危険性を低下させるための方法における使用のための組成物であって、該組成物は、トリメタジン (T M Z) またはその医薬的に許容される塩を活性成分として含有し、前記方法は、前記患者が前記処置を受ける約 1 2 時間前に前記組成物を前記患者に投与し、前記処置後に少なくとも約 3 0 日間にわたり前記 T M Z またはその医薬的に許容される塩の投与を継続することを含み、前記処置を受けている前記患者は、腎機能障害を有しており、1 日あたり総量 2 0 m g 超のトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩が、前記患者に投与される、組成物。

10

【請求項2】

前記 T M Z またはその塩が、前記処置後に少なくとも約 4 5 日、6 0 日、7 5 日または 9 0 日間にわたり投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記患者における腎機能障害が、9 0 m l / 分 / 1 . 7 3 m ² 未満の e G F R である、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記 e G F R は、約 1 5 ~ 6 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m ² である、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

20

非経腸投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

錠剤またはカプセル剤である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

造影剤誘発急性腎障害 (CI-AKI) (造影剤誘発腎症としても知られる) は、造影剤の使用と関連し得る腎機能の突然の低下である。造影剤 (contrast medium) (または造影剤 (contrast agent)) は、医用イメージングにおいて体内の構造または体液のコントラストを高めるために用いられる物質である。腎障害は、48 ~ 72 時間にわたる腎機能の急激な低下に関連し得て、潜在的に 1 年間にわたる慢性腎障害、死亡率の増加、梗塞 / 再梗塞および主要有害心血管イベント (MACE) の割合増加につながる。症状は、腎疾患と同様であり得て、より強い疲労感、食欲不振、足および足首のむくみ、目の周りの腫れ、または皮膚の乾燥および搔痒を含む。いくつかの場合において、これは、深刻な腎臓の問題ならびに心臓および血管の問題の可能性につながり得る。

【0003】

スタチン、重炭酸塩、N-アセチルシステイン、アスコルビン酸、テオフィリンおよびアミノフィリン、血管拡張剤、強制利尿および腎代替療法の使用を含む、多くの腎障害のための治療が調査されてきた。トリメタジン (1-(2,3,4-トリメトキシベンジル)ピペラジン) は、狭心症のために使用されており、35 年以上にわたり米国以外の 90 を超える国々で市販されてきた。しかしながら、トリメタジンは、米国において何らかの適応症で承認されたことはない。それは、Les Laboratoires Servier (フランス) により開発され、1978 年にフランスで最初に許可された。商品名 Vastarel (登録商標) および Vastarel MR (登録商標) の下で 20mg 錠剤、20mg/ml 経口液剤および 35mg 調節放出錠剤 (MR) の 3 つの医薬形態が欧州では利用可能であり、90 を超える国々で様々な名称を有するジェネリックまたはブランドジェネリックとして利用可能である。トリメタジンは、脂肪酸代謝の阻害により心筋グルコース利用を改善する最初の細胞保護性抗虚血剤として記載されている。トリメタジンは、例えば冠動脈造影 / 血管形成術を受けている高血清クレアチニンレベルを有する患者において、造影剤誘発腎症の予防について試験された。例えば、4 人の研究者主導第 2 相臨床試験は、CI-AKI の予防についてトリメタジンを試験した。これらの試験の結果は、査読付き論文で発表され、トリメタジンが造影剤誘発腎症 (CIN) の危険性を低下させるのに等張食塩水より有効であることが示された。Onbasili A O, et al., HEART, 2007. 93:698-702, Rahman MM, et al., MYMENSINGH MED J, 2012. 21(2):292-299, Shehata M, Am. J Cardiol, 2014. 114:389-394、および Liu W, et al., Am. J. Med Sci, 2015. 350:398-402 参照。しかしながら、造影剤誘発急性腎障害 (CI-AKI) は、重大なアンメットメディカルニーズのままであり、造影剤誘発急性腎障害の予防法の改善が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【0004】

一実施態様において、脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防し、その発生率を低下させ、および / またはそれを処置する方法を提供する。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および / または処置する方法を提供する。例えば、イメージングのための造影剤の投与を必要とする心臓処置 (cardiac procedure) を受けている患者において造影剤誘発急性腎障害を予防する方法を提供する。一実施態様において、トリメタジンまたはその医

10

20

30

40

50

薬的に許容される塩を20mgを超える量で、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法を提供する。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を35mgを超える量で、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法を提供する。一実施態様において、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩と組み合わせてトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法を提供する。一実施態様において、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法を提供する。一実施態様において、トリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネート、ラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法を提供する。

【0005】

一実施態様において、患者は、脂肪酸酸化の阻害剤を、心臓処置を受ける前に投与される。一実施態様において、患者は、トリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に投与される。一実施態様において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に投与される。例えば、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に例えば24、48または72時間超投与され得る。他の例において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者は、心臓処置を受ける前に少なくとも96時間投与される。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日1回投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日2回投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日3回投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日4回投与され得る。

【0006】

一実施態様において、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に投与される。例えば、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に例えば24、48または72時間超投与され得る。他の例において、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者は、心臓処置を受ける前に少なくとも96時間投与される。一実施態様において、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩は、1日1、2、3または4回投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の少なくとも1つと共に投与され得る。

【0007】

一実施態様において、患者は、脂肪酸酸化の阻害剤を、心臓処置を受けた後に例えば30、45、60、75または90日間超、投与され得る。一実施態様において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受けた後に例えば30、45、60、75または90日間超投与され得る。例えば、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日2回、心臓処置を受けた後に60日間超投与され得る。他の例において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日2回合計90日間投与さ

10

20

30

40

50

れ得る。一実施態様において、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリ
ン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、心
臓処置、例えばコンピュータ断層（CT）撮影を受けた後に例えば30、45、60、75または
90日間超投与され得る。例えば、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキ
シリ、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を
1日2回、心臓処置を受けた後に60日間超投与され得る。他の例において、患者は、エト
モキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリ、ミルドロネートまたはラノラジンまたは
前記いずれかの医薬的に許容される塩を1日2回合計90日間投与され得る。

【 0 0 0 8 】

一実施態様において、患者は、脂肪酸酸化の阻害剤を1日3回、心臓処置を受ける前に4
8時間超投与され、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日2回、心臓処置
を受けた後に60日間超投与され得る。一実施態様において、患者は、トリメタジンまたは
その医薬的に許容される塩を1日3回、心臓処置を受ける前に48時間超投与され、トリ
メタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日2回、心臓処置を受けた後に60日間超
投与され得る。一実施態様において、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘ
キシリ、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩
を1日3回、心臓処置を受ける前に48時間超投与され、トリメタジンまたはその医薬的に
許容される塩を1日2回、心臓処置を受けた後に60日間超投与され得る。

【 0 0 0 9 】

一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法
は、患者に脂肪酸酸化の阻害剤を、患者に造影剤を投与する前の6時間以内に非経腸投与
することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または
処置する方法は、患者に脂肪酸酸化の阻害剤を、患者に造影剤を投与する前の5、4、3
、2または1時間以内に非経腸投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性
腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、患者にトリメタジンまたはその医
薬的に許容される塩を、患者に造影剤を投与する前の6時間以内に非経腸投与することを
含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する
方法は、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、患者に造影剤を投与
する前の5、4、3、2または1時間以内に非経腸投与することを含む。一実施態様において
、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、患者にエトモキシ
ル、オクスフェニシン、ペルヘキシリ、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記い
ずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上を、患者に造影剤を投与する前の6時間以内に非
経腸投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減およ
び／または処置する方法は、患者にエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリ、
ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上
を、患者に造影剤を投与する前の5、4、3、2または1時間以内に非経腸投与することを含
む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する
方法は、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩をエトモキシル、オクスフ
エニシン、ペルヘキシリ、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医
薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、患者に造影剤を投与する前の6時間以内に非
経腸投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減およ
び／または処置する方法は、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩をエト
モキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリ、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記い
ずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、患者に造影剤を投与
する前の5、4、3、2または1時間以内に非経腸投与することを含む。一実施態様において
、非経腸投与は、静脈内投与である。

【 0 0 1 0 】

一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要
とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防する方法であって、組成
物が、約65 μ g/ml超のC_{max}を有するインビボ血漿プロファイルを提供する、方法を提供

10

20

30

40

50

する。

【 0 0 1 1 】

一実施態様において、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防する方法であって、組成物が、約500 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 超のAUCを有するインビボ血漿プロファイルを提供する、方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

一実施態様において、デバイス、例えばガイドワイヤーおよび冠動脈内プレッシャーワイヤー、心臓カテーテル、アテローム切除デバイス、冠動脈内ステント、血栓吸引カテーテル、塞栓保護デバイス、置換心臓弁および／または血管閉鎖デバイスの使用を含む処置の前、処置中および処置後に、有効量の脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。一実施態様において、デバイス、例えばガイドワイヤーおよび冠動脈内プレッシャーワイヤー、心臓カテーテル、アテローム切除デバイス、冠動脈内ステント、血栓吸引カテーテル、塞栓保護デバイス、置換心臓弁および／または血管閉鎖デバイスの使用を含む処置の前、処置中および処置後に、有効量のトリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。一実施態様において、デバイス、例えばガイドワイヤーおよび冠動脈内プレッシャーワイヤー、心臓カテーテル、アテローム切除デバイス、冠動脈内ステント、血栓吸引カテーテル、塞栓保護デバイス、置換心臓弁および／または血管閉鎖デバイスの使用を含む処置の前、処置中および処置後に、有効量のエトモキシル、オクスフェニン、ペルヘキシリソ、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。

10

【 0 0 1 3 】

一実施態様において、造影剤、抗凝血剤および抗血小板剤と組み合わせて、またはそれらの投与の前および後に、有効量の脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。一実施態様において、造影剤、抗凝血剤および抗血小板剤と組み合わせて、またはそれらの投与の前および後に、有効量のトリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。一実施態様において、造影剤、抗凝血剤および抗血小板剤と組み合わせて、またはそれらの投与の前および後に、有効量のエトモキシル、オクスフェニン、ペルヘキシリソ、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。

20

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

造影剤を必要とする処置を受けている患者に20mgを超える量のトリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を処置する方法。

30

(項目 2)

患者が、60mgのトリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を24時間で投与される、項目1に記載の方法。

(項目 3)

患者が、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を、処置を受ける48時間前に投与される、項目1に記載の方法。

(項目 4)

トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩が、1日3回投与される、項目1に記載の方法。

(項目 5)

40

50

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩が、20mgの即時放出剤形として投与される、項目1に記載の方法。

(項目6)

患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、造影剤を与えられる前に48時間超投与される、項目1に記載の方法。

(項目7)

患者が、腎機能障害を有し、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、処置を受けた後に60日間超投与される、項目1に記載の方法。

(項目8)

患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、処置後合計90日間投与される、項目1に記載の方法。

10

(項目9)

患者が、腎機能障害を有し、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、心臓処置を受ける前に48時間超投与され、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、処置を受けた後に少なくとも60日間投与される、項目1に記載の方法。

(項目10)

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の投与が、主要有害腎または心イベントの発生率を低下させる、項目1に記載の方法。

(項目11)

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、造影剤を必要とする処置を受けている患者において造影剤誘発急性腎障害を軽減する方法であって、組成物が、約65μg/ml超のC_{max}を含むインビボ血漿プロファイルを提供する、方法。

20

(項目12)

患者が、60mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を24時間で投与される、項目11に記載の方法。

(項目13)

患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、処置を受ける48時間前に投与される、項目11に記載の方法。

(項目14)

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩が、1日3回投与される、項目11に記載の方法。

30

(項目15)

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩が、20mgの即時放出剤形として投与される、項目11に記載の方法。

(項目16)

患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、造影剤を与えられる前に48時間超投与される、項目11に記載の方法。

(項目17)

処置を必要とする患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、処置を受けた後に60日間超投与される、項目11に記載の方法。

40

(項目18)

患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、処置後合計90日間投与される、項目11に記載の方法。

(項目19)

処置を必要とする患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、心臓処置を受ける前に48時間超投与され、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、処置を受けた後に少なくとも60日間投与される、項目11に記載の方法。

(項目20)

リメタジンまたはその医薬的に許容される塩の投与が、主要有害腎または心イベントの発生率を低下させる、項目11に記載の方法。

50

(項目 2 1)

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を患者に投与することを含む、造影剤を必要とする処置を受けている患者において造影剤誘発急性腎障害を軽減する方法であって、組成物が、約500 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 超のAUCを含むインビボ血漿プロファイルを提供する方法。

(項目 2 2)

患者が、60mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を24時間で投与される、項目21に記載の方法。

(項目 2 3)

患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、処置を受ける48時間前に投与される、項目21に記載の方法。

10

(項目 2 4)

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩が、1日3回投与される、項目21に記載の方法。

(項目 2 5)

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩が、20mgの即時放出剤形として投与される、項目21に記載の方法。

(項目 2 6)

患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、造影剤を与えられる前に48時間超投与される、項目21に記載の方法。

20

(項目 2 7)

処置を必要とする患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、処置を受けた後に60日間超投与される、項目21に記載の方法。

(項目 2 8)

患者が、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、処置後合計90日間投与される、項目21に記載の方法。

(項目 2 9)

患者が、腎機能障害を有し、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、心臓処置を受ける前に48時間超投与され、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、処置を受けた後に少なくとも60日間投与される、項目21に記載の方法。

30

(項目 3 0)

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の投与が、主要有害腎または心イベントの発生率を低下させる、項目21に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0014】

脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を記載する。トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を記載する。エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を記載する。トリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害の発生率を低下させる方法を記載する。トリメタジンまたはその医薬的塩を、それを必要とする患者にエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害の発生率を低下させる方法を記載する。

40

【0015】

50

トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。一実施態様において、急性腎障害（AKI）の慢性腎疾患（CKD）への進行を予防する方法を提供する。一実施態様において、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防する方法を提供する。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を軽減する方法を提供する。いくつかの実施態様において、冠動脈造影を受けている対象体における主要有害腎および心イベント（MARCE）の軽減および／または予防を提供する。患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより腎機能障害の対象体において主要有害腎および心イベントの発生率を低下させる方法を提供する。いくつかの実施態様において、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより冠動脈造影を受けている対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。いくつかの実施態様において、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより急性冠症候群（ACS）のために冠動脈造影を受けている対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施態様において、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより腎機能障害の対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。他の実施態様において、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することによりST上昇型心筋梗塞を除く急性冠症候群（ACS）のために冠動脈造影を受けている対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。いくつかの実施態様において、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより腎機能障害を伴うST上昇型心筋梗塞を除く急性冠症候群（ACS）のために冠動脈造影を受けている対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。いくつかの実施態様において、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより腎機能障害を伴うST上昇型心筋梗塞を除く急性冠症候群（ACS）のために冠動脈造影を受けている対象体において主要有害腎および心イベントを軽減および／または予防する方法を提供する。いくつかの実施態様において、ACSのために冠動脈造影を受けている対象体においてCI-AKIおよび関連MARCEの危険性を低下させる方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施態様において、患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより腎機能障害の対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。いくつかの実施態様において、患者に60mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより腎機能障害の対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。いくつかの実施態様において、40mg超のトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより腎機能障害の対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。例えば、方法は、1日に1回以上の投薬で40mg超のトリメタジンを患者に投与することを含み得る。いくつかの実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回投与することにより腎機能障害の対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。いくつかの実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩20mgを1日3回投与することにより腎機能障害の対象体において造影剤誘発急性腎障害を軽減および／または予防する方法を提供する。いくつかの実施態様において、開示される方法に従ってトリメタジンを投与される患者は、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式により決定される<45mL/分および>15mL/分の推定糸球体ろ過量（eGFR）を有し得る。いくつかの実施態様において、開示される方法に従ってトリメタジンを投与される患者は、MDRD式により決定される<60mL/分および>15mL/分のeGFRを有し得る。

【 0 0 1 8 】

10

20

30

40

50

多くの医薬品は、治療効果を達成するために固定用量として一定間隔で投与される。作用の持続時間は、血漿半減期により反映される。有効性がしばしば十分な曝露に依存するため、管理は頻繁な維持投与を必要とし得る。有利には、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防する方法を本明細書に開示する。例えば、一実施態様において、約20mg～約200mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を処置する方法を提供する。

【 0 0 1 9 】

一実施態様において、患者は、脂肪酸酸化の阻害剤を、心臓処置を受ける前に投与される。一実施態様において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に投与される。例えば、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に例えば24、48または72時間超投与され得る。他の例において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、造影剤処置を受ける前に少なくとも96時間投与される。いくつかの実施態様において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、造影剤処置を受ける前に少なくとも48時間投与される。

10

【 0 0 2 0 】

一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日1回投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日2回投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日3回投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日4回投与され得る。一実施態様において、脂肪酸酸化の阻害剤は、1日1、2、3または4回投与され得る。

20

【 0 0 2 1 】

一実施態様において、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に投与され得る。例えば、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に例えば24、48または72時間超投与され得る。他の例において、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者は、心臓処置を受ける前に少なくとも96時間投与される。一実施態様において、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩は、1日1、2、3または4回投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて投与され得る。一実施態様において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的塩をエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、心臓処置を受ける前に投与され得る。例えば、患者は、トリメタジンまたはその医薬的塩をエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、心臓処置を受ける前に例えば24、48または72時間超投与され得る。他の例において、トリメタジンまたはその医薬的塩をエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、それを必要とする患者は、心臓処置を受ける前に少なくとも96時間投与される。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的塩は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて1日1、2、3または4回投与され得る。

30

【 0 0 2 2 】

40

50

一実施態様において、患者は、脂肪酸酸化の阻害剤を、造影剤処置を受けた後に例えば30、45、60、75または90日間超投与され得る。一実施態様において、患者は、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受けた後に例えば30、45、60、75または90日間超投与され得る。例えば、患者は、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を1日2回、心臓処置を受けた後に60日間超投与され得る。他の例において、患者は、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を1日2回合計90日間投与され得る。一実施態様において、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、造影剤処置を受けた後に例えば30、45、60、75または90日間超投与され得る。例えば、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を1日2回、心臓処置を受けた後に60日間超投与され得る。他の例において、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を1日2回合計90日間投与され得る。一実施態様において、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、造影剤処置を受けた後に例えば30、45、60、75または90日間超投与され得る。

【0023】

一実施態様において、患者は、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、心臓処置を受ける前に48時間超投与され、トリメタジジンまたはその医薬的に許される塩を1日2回、心臓処置を受けた後に60日間超投与され得る。一実施態様において、患者は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を1日3回、心臓処置を受ける前に48時間超投与され、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を1日2回、心臓処置を受けた後に60日間超投与され得る。一実施態様において、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて投与され得る。

【0024】

一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法は、脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に造影剤の投与前6時間以内に投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法は、脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に造影剤の投与前5、4、3、2または1時間以内に投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法は、脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に造影剤の投与前6時間以内に非経腸投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法は、脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に造影剤の投与前5、4、3、2または1時間以内に非経腸投与することを含む。一実施態様において、このような非経腸投与は、静脈内投与である。

【0025】

一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法は、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を単独で、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、それを必要とする患者に造影剤の投与前6時間以内に投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法は、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を単独で、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、それを必要とする患者に造影剤の投与前5、4、3、2または1時間以内に投与することを含む。

10

20

30

40

50

含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上を、それを必要とする患者に造影剤の投与前6時間以内に投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上を、それを必要とする患者に造影剤の投与前5、4、3、2または1時間以内に投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上を、それを必要とする患者に造影剤の投与前6時間以内に非経腸投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上を、それを必要とする患者に造影剤の投与前5、4、3、2または1時間以内に非経腸投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を単独で、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上を、それを必要とする患者に造影剤の投与前6時間以内に非経腸投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を単独で、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、それを必要とする患者に造影剤の投与前6時間以内に非経腸投与することを含む。一実施態様において、こののような非経腸投与は、静脈内投与である。

【0026】

一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、それを必要とする患者の体重当たり約0.001mg/kgおよび約10mg/kg、例えば約0.01mg/kg～2.0mg/kgの範囲の投与量で少なくとも1日1回投与される。例えば、投与量は、例えばおよそ1mg～50mg、1mg～40mg、1mg～35mg、1mg～30mg、1mg～20mg、1mg～15mg、0.01mg～10mg、0.1mg～15mg、0.15mg～12.5mgまたは0.2mg～10mgの範囲のトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の量を含み、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.5mg、1.0mg、1.75mg、2mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.5mg、4.75mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、10mg、11mg、12mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mgおよび200mgの用量が、用量の具体的な例である。

【0027】

典型的に、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の投与量は、それを必要とする患者に1日1～4回投与される。本明細書に記載の方法および組成物は、有害事象の軽減および／または有効性の増加を提供し得る。一実施態様において、投与量は、例えばおよそ20～100mg/日、20～200mg/日または21～100mg/日または22～100mg/日または23～100mg/日であり、例えば21mg/日、42mg/日、63mg/日、22mg/日、44mg/日、66mg/日、23mg/日、46mg/日、69mg/日、24mg/日、48mg/日、72mg/日、25mg/日、50mg/日、60mg/日、75mg/日、80mg/日、90mg/日、100mg/日、125mg/日、150mg/日、175mg/日または200mg/日である。

【0028】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、20mgのトリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。いくつかの実施態様において、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日1、2または3回提供される。いくつかの実施態様において、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日3回提供される。他の実施態様において、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日2回提供される。

【0029】

有効量の脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする対象体に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。有効量のトリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩、誘導体もしくは類似体またはその組合せを、それを必要とする対象体に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。有効量のエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象体に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。有効量のトリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を有効量のエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて、それを必要とする対象体に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。有効量または治療上有効量は、造影剤誘発急性腎障害の1つ以上の症状を処置、抑制または軽減するのに十分な投与量であり得る。一実施態様において、コンピュータ断層(CT)または血管造影によるイメージングのための造影剤の投与を必要とする診断的または治療的インターベンション心臓処置を受けている腎不全の対象体において造影剤誘発急性腎障害(CI-AKI)を予防する方法を提供する。

【0030】

ネガティブな副作用、例えばパーキンソン病、パーキンソン病の症状またはパーキンソン病様の症状が潜在的に限定されているかまたは実質的ほとんどなく、造影剤誘発急性腎障害の予防および／または処置を可能にする投与レジメンを提供する。当業者は、本明細書で提供される使用および投与レジメンがパーキンソン病の症状を引き起こすかまたはその危険性を増加させることを予想し得る。したがって、本明細書に記載の方法は、驚くべきかつ予想外と考えられ得る造影剤誘発急性腎障害の処置を提供し得る。例えば、パーキンソン病様の症状、例えば振戦、筋固縮、緩慢な動作ならびにバランスおよび協調運動障害を引き起こさない可能性がある、処置を必要とする患者において造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。

【0031】

トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩は、酸付加塩、双性イオン水和物、双性イオン無水和物、二塩酸塩、塩酸塩または臭化水素酸塩としてまたは双性イオン一水和物の形態で提供され得る。酸付加塩は、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、シュウ酸、ビス-メチレンサリチル酸、メタンスルホン酸、エタン-ジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、ケイ皮酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、イタコン酸、グリコール酸、p-アミノ-安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸またはテオフィリン酢酸付加塩、ならびに8-ハロテオフィリン類、例えば8-プロモ-テオフィリンを含むが、これらに限定されない。一実施態様において、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸または硝酸付加塩を含むがこれらに限定されない無機酸付加塩が、用いられ得る。一実施態様において、トリメタジジンは、二塩酸塩として提供され得る。当業者は、医薬組成物中の活性成分の量は、提供されるトリメタジジンの形態に依存することを容易に理解するだろう。

【0032】

薬物動態(PK)、薬力学(PD)および毒性プロファイルを改善するために医薬品の重

10

20

30

40

50

水素化は、以前にいくつかのクラスの薬物で実証されている。したがって、重水素豊富化トリメタジンの使用が企図され、そして本明細書に記載の方法および組成物の範囲内である。重水素は、当該技術分野において公知の合成手順に従って、水素の置き換えで任意の位置に合成的に組み込まれ得る。例えば、重水素は、プロトン-重水素平衡交換によりアミンN--Hなどの交換可能なプロトンを有する様々な位置に組み込まれ得る。したがって、重水素は、当該技術分野において公知の方法により選択的または非選択的に組み込まれ得る。

【 0 0 3 3 】

一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を処置する方法は、約20mg～約200mgを超えるトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を処置する方法は、約20mg超のトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を処置する方法は、約35mg超のトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【 0 0 3 4 】

一実施態様において、脂肪酸酸化の阻害剤の第1投与レジメンおよび第2投与レジメンを、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の第1投与レジメンおよび第2投与レジメンを、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減する方法を提供する。一実施態様において、トリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上の第1投与レジメンおよび第2投与レジメンを、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の第1投与レジメンおよびトリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上の第2投与レジメンを、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。

【 0 0 3 5 】

例えば、第1投与レジメンは、トリメタジン単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンの1つ以上との組合せの患者における特定の曝露を達成するための負荷または開始投与量であり得る。

【 0 0 3 6 】

一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、造影剤処置の複数日前、例えば造影剤処置の1、2、3、4または5日前に投与され得る。例えば、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、造影剤処置前に3日間投与され得る。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に造影剤処置の少なくとも5日前に投与することを含む。

【 0 0 3 7 】

一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、造影剤処置前に投与され得て、例えば、患者に2、3、4、6、9、10または12用量のトリメタジンの投与が造影剤処置前になされる。例えば、方法は、20mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回3日間（例えば9投与量）造影剤処置前に投与することを含み得る。他の例において、方法は、20mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回4日間（例えば12投与量）造影剤処置前に投与することを含み得る。他の例において、方法は、20mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日2回3日間（例えば6投与量）造影剤処置前に投与することを含み得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 8 】

負荷または開始投与量は、造影剤処置前に開始し、造影剤誘発急性障害を予防するのに十分な曝露を提供し得る。一実施態様において、負荷投与量は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せのボーラス注射により達成され得る。一実施態様において、負荷投与量は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せを造影剤処置前に一定時間にわたり投与することにより達成され得る。例えば、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤処置の6、12、24時間前に投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤処置の6、12、24時間前に非経腸投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤の投与前6時間以内に投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤の投与前5時間以内に投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤の投与前4時間以内に投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤の投与前3時間以内に投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤の投与前2時間以内に投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤の投与前1時間以内に投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、例えは6時間以内、例えは5.75時間、5.5時間、5.25時間、5時間、4.75時間、4.5時間、4.25時間、3時間、2.75時間、2.5時間、2.25時間、2時間、1.75時間、1.5時間、1.25時間、1時間、0.75時間、0.5時間または0.25時間未満の内に投与されるとき、非経腸投与され得る。一実施態様において、トリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上は、例えは6時間以内、例えは5.75時間、5.5時間、5.25時間、5時間、4.75時間、4.5時間、4.25時間、3時間、2.75時間、2.5時間、2.25時間、2時間、1.75時間、1.5時間、1.25時間、1時間、0.75時間、0.5時間または0.25時間未満の内に投与されるとき、非経腸投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその

10

20

30

40

50

医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、例えば6時間以内、例えば5.75時間、5.5時間、5.25時間、5時間、4.75時間、4.5時間、4.25時間、3時間、2.75時間、2.5時間、2.25時間、2時間、1.75時間、1.5時間、1.25時間、1時間、0.75時間、0.5時間または0.25時間未満の内に投与されるとき、静脈内投与され得る。一実施態様において、トリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上は、例えば6時間以内、例えば5.75時間、5.5時間、5.25時間、5時間、4.75時間、4.5時間、4.25時間、3時間、2.75時間、2.5時間、2.25時間、2時間、1.75時間、1.5時間、1.25時間、1時間、0.75時間、0.5時間または0.25時間未満の内に投与されるとき、静脈内投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、投与の時間にかかわらず静脈内投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンは、造影剤処置の複数日前、例えば造影剤処置の1、2、3、4、5、6日前などに投与され得る。一実施態様において、負荷または開始投与レジメンは、造影剤処置の3日前に投与される。

【 0 0 3 9 】

第2投与レジメンは、トリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンの患者における特定の曝露を達成および／または維持するための維持投与量であり得る。維持投与量は、造影剤処置直後に開始し、造影剤誘発急性障害を予防するのに十分な曝露を提供し得る。維持投与量は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せを造影剤処置後に一定時間にわたり投与することにより達成され得る。例えば、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤処置の後6、12、24時間投与され得る。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せは、造影剤処置の後複数日、例えば造影剤処置の後1、2、3、4、5、6日など投与され得る。一実施態様において、維持投与レジメンは、造影剤処置後に一定週間、例えば6、8、10または12週間投与される。いくつかの例において、維持投与量は、約90日間投与される。具体的な例において、維持投与量は、約87日間投与される。例えば、一実施態様において、開始投与量は、造影剤処置前に3日間投与され、維持投与量は、87日間投与され得る。したがって、いくつかの例において、開示の方法は、90日間にわたる本明細書に記載の投与量およびプロファイルの投与を企図する。

【 0 0 4 0 】

一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、造影剤処置の後複数日、例えば造影剤処置の後5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95または100日投与され得る。例えば、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、造影剤処置後に90日間投与され得る。一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に少なくとも90日間投与することを含む。

【 0 0 4 1 】

一実施態様において、第1投与レジメンおよび第2投与レジメンは、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシ

10

20

30

40

50

リン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せの同一または異なる投与量であり得る。したがって、第1投与レジメンおよび第2投与レジメンは、本明細書に記載のように患者におけるトリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリソ、ミルドロネートまたはラノラジンの同一または異なるプロファイル（例えば C_{max} 、 AUC_{0-} ）を提供し得る。一実施態様において、第1投与レジメンおよび第2投与レジメンは、トリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリソ、ミルドロネートまたはラノラジンの同一の曝露を提供する。

【0042】

一実施態様において、方法および医薬組成物は、21mg～25mg、21mg～23mg、21mg～35mg、20.5mg～25mg、22mg～30mg、20～45mg、21mg～75mg、21mg～50mg、21mg～45mg、22mg～75mg、22mg～50mg、22mg～45mg、22mg～35mg、21mg～30mg、23mg～75mg、23mg～55mg、23mg～40mg、23mg～55mg、24mg～35mg、24mg～50mg、24mg～35mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を含む。

10

【0043】

一実施態様において、方法および医薬組成物は、20mg～30mg、21mg～30mg、22mg～30mg、23mg～30mg、24mg～25mg、21mg～50mg、21mg～24mg、21mg～23mgまたは21mg～22mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を含む。

【0044】

一実施態様において、方法および医薬組成物は、例えば20.1mg、20.25mg、20.5mg、21mg、21.5mg、23mg、24mg、25mg、22mg、22.5mg、23mg、23.5mg、24mg、24.5mg、25.5mg、26mg、26.5mg、27mg、27.5mg、28mg、28.5mg、29mg、29.5mg、30mg、30.5mg、31mg、31.5mg、32mg、32.5mg、33mg、33.5mg、34mg、34.5mgまたは35mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩、またはこのような用量の倍数である量を含む。一実施態様において、医薬組成物は、21mg、22mg、23mg、24mg、25mgまたは26mgのトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を含む。

20

【0045】

本明細書の医薬組成物は、即時放出、遅延放出、持続放出または調節放出プロファイルを有して提供され得る。また、本明細書の組成物は、非経腸投与（例えば筋肉内、静脈内、皮下、腹腔内または髄腔内）用に提供され得る。一実施態様において、医薬組成物は、即時放出プロファイルを有して提供され得る。一実施態様において、異なる薬物放出プロファイルを有する医薬組成物を組み合わせて、2相または3相放出プロファイルを作り得る。例えば、医薬組成物は、即時放出および持続放出プロファイルを有して提供され得る。一実施態様において、医薬組成物は、持続放出および遅延放出プロファイルを有して提供され得る。このような組成物は、パルス製剤、多層錠剤、または錠剤、ビーズ、顆粒を含有するカプセル剤などとして提供され得る。組成物は、安全で効果的と考えられる物質から構成される医薬的に許容される「担体」を用いて製造され得る。「担体」は、1または複数の活性成分以外の医薬製剤に存在するすべての成分を含む。用語「担体」は、希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、賦形剤およびコーティング組成物を含むが、これらに限定されない。

30

【0046】

非経腸組成物は、体内への注射、点滴または移植による投与のために無菌でなければならず、単回投与容器または複数回投与容器いずれかに包装され得る。一実施態様において、対象体への非経腸投与のための液体医薬組成物は、活性物質、例えば脂肪酸酸化の阻害剤を含む。一実施態様において、対象体への非経腸投与のための液体医薬組成物は、活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリソ、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せを本明細書に記載の任意のそれぞれの量で含む。一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物は、例えばおよそ10ml、

40

50

20ml、25ml、50ml、100ml、200ml、250mlまたは500mlの全量として製剤化される。一実施態様において、組成物は、バッグ、ガラスバイアル、プラスチックバイアルまたはボトルに含まれる。

【0047】

一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物は、約0.05mg～約100mgの活性物質、例えば脂肪酸酸化の阻害剤を含む。一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物は、約0.05mg～約100mgの活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せを含む。一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物は、例えばおよそ0.1mg～50mg、0.1mg～40mg、0.1mg～35mg、0.5mg～25mg、0.5mg～20mg、0.5～15mg、0.5～35mg、1mg～35mg、1mg～30mg、1mg～25mg、1mg～20mg、1mg～15mg、1.5mg～35mg、1.5mg～30mg、1.5mg～25mg、1.5mg～20mg、1.5mg～15mg、2mg～35mg、2mg～30mg、2mg～25mg、2mg～20mg、2mg～15mg、2.5mg～35mg、2.5mg～30mg、2.5mg～25mg、2.5mg～20mg、2.5mg～15mg、3mg～35mg、3mg～30mg、3mg～25mg、3mg～20mg、3mg～15mgの活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せを含む。

10

【0048】

一実施態様において、対象体への非経腸投与のための医薬組成物は、活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せを、約0.005mg/ml～約500mg/mlのそれぞれの濃度にて含む。一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物は、活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せを、例えば約0.05mg/ml～約50mg/ml、約0.1mg/ml～約50mg/ml、約0.1mg/ml～約10mg/ml、約0.05mg/ml～約25mg/ml、約0.05mg/ml～約10mg/ml、約0.05mg/ml～約5mg/mlまたは約0.05mg/ml～約1mg/mlのそれぞれの濃度にて含む。一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物は、活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せを、例えば約0.05mg/ml～約15mg/ml、約0.5mg/ml～約10mg/ml、約0.25mg/ml～約5mg/ml、約0.5mg/ml～約7mg/ml、約1mg/ml～約10mg/ml、約5mg/ml～約10mg/mlまたは約5mg/ml～約15mg/mlのそれぞれの濃度にて含む。一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物は、例えばおよそ10ml、20ml、25ml、50ml、100ml、200ml、250mlまたは500mlの全量として製剤化される。一実施態様において、組成物は、バッグ、ガラスバイアル、プラスチックバイアルまたはボトル中に包装され、保存される。

20

30

【0049】

一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物中における活性物質、例えば脂肪酸酸化の阻害剤の溶解性は、例えば25の水中で測定したとき、例えば約10mg/mL、約15mg/mL、約20mg/mL、約25mg/mL、約30mg/mL、約40mg/mL、約50mg/mL、約75mg/mL、約100mg/mL、約150mg/mLより高くてもよい。一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物中における活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せの溶解性は、例えば25の水中で測定したとき、例えば約10mg/mL、約15mg/mL、約20mg/mL、約25mg/mL、約30mg/mL、約40mg/mL、約50mg/mL、約75m

40

50

g/mL、約100mg/mL、約150mg/mLよりより高くてよい。一実施態様において、組成物中における活性物質、例えば脂肪酸酸化の阻害剤の溶解性は、例えば25 の水中で測定したとき、例えば約1mg/mL～約50mg/mL、約5mg/mL～約50mg/mL、約10mg/mL～約50mg/mL、約20mg/mL～約50mg/mL、約20mg/mL～約30mg/mLまたは約10mg/mL～約45mg/mLであってもよい。

【0050】

一実施態様において、組成物中における活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上の組合せの溶解性は、例えば25 の水中で測定したとき、例えば約1mg/mL～約50mg/mL、約5mg/mL～約50mg/mL、約10mg/mL～約50mg/mL、約20mg/mL～約50mg/mL、約20mg/mL～約30mg/mLまたは約10mg/mL～約45mg/mLであってもよい。

10

【0051】

一実施態様において、医薬組成物が少なくとも6ヶ月間安定である非経腸投与のための医薬組成物を提供する。一実施態様において、非経腸投与のための医薬組成物は、活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上の組合せの約5%以下の減少を例えば3ヶ月または6ヶ月で示す。一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上の組合せの量は例えばおよそ2.5%、1%、0.5%または0.1%以下で分解する。一実施態様において、分解は、少なくとも6ヶ月間で、例えばおよそ5%、2.5%、1%、0.5%、0.25%、0.1%未満である。

20

【0052】

一実施態様において、医薬組成物が可溶性のままである非経腸投与のための医薬組成物を提供する。一実施態様において、安定、可溶性、局所部位適合性および/または使用準備済みである非経腸投与のための医薬組成物を提供する。一実施態様において、本明細書の医薬組成物は、それを必要とする患者への直接投与のために使用準備済みである。

30

【0053】

本明細書で提供される非経腸組成物は、1つ以上の添加剤、例えば溶媒、溶解性向上剤、懸濁化剤、緩衝剤、等張化剤、安定化剤または抗菌防腐剤を含み得る。用いられるとき、非経腸組成物の添加剤は、組成物において用いられるトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上の組合せの安定性、バイオアベイラビリティ、安全性および/または有効性に悪影響を及ぼさない。したがって、投与形態のいずれの成分間にも不適合性がない非経腸組成物を提供する。

【0054】

一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上の組合せを含む非経腸組成物は、安定化量の少なくとも1つの添加剤を含む。例えば、添加剤は、緩衝剤、可溶化剤、等張化剤、抗酸化剤、キレート剤、抗菌剤および防腐剤を含み得る。当業者は、添加剤が1つ以上の機能を有し、1つ以上の定義される群に分類されることを理解するだろう。

40

【0055】

一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上の組合せ、および添加剤を含む非経腸組成物であって、添加剤が、例えばおよそ10%、5%、2.5%、1%または0.5%未満の

50

重量パーセント (w/v) で存在する、組成物を提供する。一実施態様において、添加剤は、例えばおよそ 1.0% ~ 10%、10% ~ 25%、15% ~ 35%、0.5% ~ 5%、0.001% ~ 1%、0.01% ~ 1%、0.1% ~ 1% または 0.5% ~ 1% の重量パーセントで存在する。一実施態様において、添加剤は、例えばおよそ 0.001% ~ 1%、0.01% ~ 1%、1.0% ~ 5%、10% ~ 15% または 1% ~ 15% の重量パーセントで存在する。

【0056】

一実施態様において、非経腸組成物は、例えば 1 日 1、2、3 もしくは 4 回またはそれ以上または連続的に患者の必要に応じて投与され得る。

【0057】

一実施態様において、活性物質、例えばトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の 1 つ以上との組合せの非経腸組成物であって、組成物の pH が、約 4.0 ~ 約 8.0 である、組成物を提供する。一実施態様において、組成物の pH は、例えば約 5.0 ~ 約 8.0、約 6.0 ~ 約 8.0、約 6.5 ~ 約 8.0 である。一実施態様において、組成物の pH は、例えば約 6.5 ~ 約 7.5、約 7.0 ~ 約 7.8、約 7.2 ~ 約 7.8 または約 7.3 ~ 約 7.6 である。一実施態様において、水溶液中の pH は、例えば約 6.8、約 7.0、約 7.2、約 7.4、約 7.6、約 7.7、約 7.8、約 8.0、約 8.2、約 8.4 または約 8.6 である。

10

【0058】

一実施態様において、本明細書に記載の方法および医薬組成物は、1 日 1、2、3 または 4 回または 1 日 おきに投与され得る。一実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、患者へ朝に提供される。一実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、患者へ夜に 1 回および朝に 1 回提供される。

20

【0059】

一実施態様において、対象体に 24 時間で投与されるトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の総量は、20mg ~ 200mg である。一実施態様において、対象体に 24 時間で投与されるトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の総量は、20mg ~ 100mg である。一実施態様において、対象体に 24 時間で投与されるトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の総量は、20mg ~ 80mg である。一実施態様において、対象体に 24 時間で投与されるトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の総量は、およそ 20mg、40mg または 60mg を超える。一実施態様において、対象体に 24 時間で投与されるトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の総量は、およそ 20mg ~ 60mg を超える。

30

【0060】

一実施態様において、有効量のトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の 1 つ以上との組合せを、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および / または処置する方法を提供する。有効量または治療上有効量は、造影剤誘発急性腎障害の 1 つ以上の症状を処置、抑制または軽減するのに十分な投与量であり得る。例えば、有効量のトリメタジンは、造影剤投与の一定時間（例えば 15、30、60 または 90 日間）後に推定または測定糸球体ろ過量 (GFR) の 30% 以上の相対的減少を生じている患者の割合を測定することにより確立され得る。他の例において、有効量のトリメタジン、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンは、造影剤投与後に腎機能が低下または喪失した患者の割合を測定することにより確立され得る。一実施態様において、方法は、例えば 90mL/分 / 1.73m² 未満、約 15 ~ 90mL/分 / 1.73m²、約 60 ~ 90mL/分 / 1.73m² または約 15 ~ 60mL/分 / 1.73m² の推定糸球体ろ過量を有する患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

40

【0061】

一実施態様において、腎機能の低下または喪失は、ベースラインと造影剤投与後の任意の時点（例えば最大 7 日）の間で血清クレアチニン濃度の 0.3mg/dL 以上の絶対的増加を測定することにより決定され得る。一実施態様において、方法は、0.4 ~ 1.3mg/dL のクレア

50

チニンレベルを有する患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【0062】

一実施態様において、方法は、1.5mg/dL未満のクレアチニンレベルを有する患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。一実施態様において、方法は、1.5～2.0mg/dLのクレアチニンレベルを有する患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。一実施態様において、方法は、2.0～5.0mg/dLのクレアチニンレベルを有する患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。一実施態様において、方法は、5.0～8.0mg/dLのクレアチニンレベルを有する患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。一実施態様において、方法は、8.0mg/dL超のクレアチニンレベルを有する患者にトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

10

【0063】

一実施態様において、腎機能の低下または喪失は、ベースラインと造影剤投与後の任意の時点（例えば最大7日）の間で血清クレアチニン濃度の50%以上の相対的増加を測定することにより決定され得る。一実施態様において、腎機能の低下または喪失は、ベースラインと造影剤投与後の任意の時点（例えば最大7日）の間で推定または測定糸球体過量（GFR）の30%以上の相対的減少を測定することにより決定され得る。

【0064】

一実施態様において、デバイス、例えばガイドワイヤーおよび冠動脈内プレッシャーワイヤー、心臓カテーテル、例えばバルーンカテーテル、アテローム切除デバイス、例えば回転式アテローム切除カテーテル、冠動脈内ステント（ベアメタルステント、薬物（例えばシロリムス、パクリタキセル、エベロリムスおよびゾタロリムス）溶出性ステント、生体吸収性ポリマーで被覆されたステントおよび完全生体吸収性スキャフォールドを有するステントを含む）、血栓吸引カテーテル、塞栓保護デバイス、置換心臓弁および/または血管閉鎖デバイスの使用を含む、処置の前、処置中および処置後に有効量の脂肪酸酸化の阻害剤を、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法を提供する。一実施態様において、デバイス、例えばガイドワイヤーおよび冠動脈内プレッシャーワイヤー、心臓カテーテル、例えばバルーンカテーテル、アテローム切除デバイス、例えば回転式アテローム切除カテーテル、冠動脈内ステント（ベアメタルステント、薬物（例えばシロリムス、パクリタキセル、エベロリムスおよびゾタロリムス）溶出性ステント、生体吸収性ポリマーで被覆されたステントおよび完全生体吸収性スキャフォールドを有するステントを含む）、血栓吸引カテーテル、塞栓保護デバイス、置換心臓弁および/または血管閉鎖デバイスを含む、処置の前、処置中および処置後に有効量のトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩単独、またはエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上との組合せを、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法を提供する。

20

30

【0065】

一実施態様において、有効量のトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、造影剤、例えば硫酸バリウム、ヨウ素およびガドリニウム、抗凝血剤、例えばアセチルサリチル酸、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン（エノキサバリン）、合成五糖類/Xa因子阻害剤（フォンダパリヌクスを含む）、ジピリダモール、アルガトロバン、および/またはビバリルジン、チクロピジン、シロスタゾール、および抗血小板剤、例えばカングレロール、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロール、アスピリン、および/または糖タンパク質IIb/IIIaアンタゴニスト、例えばアブシキシマブ、エプチフィバチドおよびチロフィバンの投与と組み合わせてまたはその投与の前後に、それを必要とする患者に投与することにより造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および/または処置する方法を提供する。

40

【0066】

50

一実施態様において、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法であって、組成物が、約65 µg/ml超のC_{max}を有するインビボ血漿プロファイルを提供する、方法を提供する。

【0067】

一実施態様において、組成物は、例えば75 µg/ml、85ng/ml、90ng/mlまたは100ng/ml超のC_{max}を有するインビボ血漿プロファイルを提供する。一実施態様において、組成物は、例えば250 µg/ml、200 µg/ml、150 µg/mlまたは100 µg/ml未満のC_{max}を有するインビボ血漿プロファイルを提供する。一実施態様において、活性物質、例えばトリメタジジンまたは医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を処置する方法であって、組成物が、約100 µg/ml超のC_{max}を有するインビボ血漿プロファイルを提供する、方法を提供する。

【0068】

投与に必要な有効量の脂肪酸酸化の阻害剤は、多くの要因に依存し得る。投与に必要な有効量のトリメタジジンまたは医薬的に許容される塩は、多くの要因に依存し得る。投与に必要な有効量のエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネットまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩は、多くの要因に依存し得る。例えば、造影剤誘発急性腎障害の1つ以上の症状を処置、抑制または軽減するのに十分な投与量は、患者が受ける実際の曝露(AUC)に依存する。したがって、いくつかの例において、造影剤の投与を必要とする診断的またはインターベンション心臓処置を受けている腎不全の対象体は、有効量を提供する曝露を達成するためにより少ない脂肪酸酸化の阻害剤を必要とし得る。いくつかの例において、造影剤の投与を必要とする診断的またはインターベンション心臓処置を受けている腎不全の対象体は、有効量を提供する曝露を達成するためにより少ないトリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を必要とし得る。いくつかの例において、造影剤の投与を必要とする診断的またはインターベンション心臓処置を受けている腎不全の対象体は、有効量を提供する曝露を達成するためにより少ないエトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネットまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩を必要とし得る。

【0069】

一実施態様において、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法であって、組成物が、約500 µg · hr/ml超のAUCを有するインビボ血漿プロファイルを提供する、方法を提供する。

【0070】

一実施態様において、医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法であって、約500 µg · hr/ml超のAUC₀₋を有する一定したインビボ血漿プロファイルを提供する、方法を提供する。

【0071】

一実施態様において、組成物は、例えばおよそ550 µg · hr/ml、600 µg · hr/ml、650 µg · hr/ml、850 µg · hr/ml、800 µg · hr/ml、750 µg · hr/mlまたは700 µg · hr/ml、900 µg · hr/ml、1000 µg · hr/ml、1250 µg · hr/ml、1500 µg · hr/ml、2000 µg · hr/ml、3000 µg · hr/ml、4000 µg · hr/mlまたは5000 µg · hr/ml超のAUC₀₋を有するインビボ血漿プロファイルを提供する。

【0072】

一実施態様において、それを必要とする患者は、心臓処置を受ける48時間超前にAUC₀₋を維持するために、トリメタジジンまたはその医薬的に許容される塩を投与される。例えば、方法は、例えばおよそ500 µg · hr/ml、600 µg · hr/ml、750 µg · hr/mlまたは1000 µg · hr/ml超のAUC₀₋を有するインビボ血漿プロファイルを提供および維持し得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 3 】

一実施態様において、それを必要とする患者は、心臓処置を受けた後に30日間超AUC₀₋を維持するために、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与される。一実施態様において、それを必要とする患者は、心臓処置を受けた後に60日間超AUC₀₋を維持するために、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与される。一実施態様において、それを必要とする患者は、心臓処置を受けた後に75日間超AUC₀₋を維持するために、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与される。一実施態様において、それを必要とする患者は、心臓処置を受けた後に90日間超AUC₀₋を維持するために、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与される。例えば、方法は、例えばおよそ500 μg · hr/ml、600 μg · hr/ml、750 μg · hr/mlまたは1000 μg · hr/ml超のAUC₀₋を有するインビポ血漿プロファイルを提供および維持し得る。一実施態様において、それを必要とする患者は、合計90日間AUC₀₋を維持するために、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を投与される。

【 0 0 7 4 】

一実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を20mgを超える量で、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防、軽減および／または処置する方法を提供する。患者は、イメージングのための造影剤の投与を必要とする心臓処置を受けていてもよい。いくつかの実施態様において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に投与され得る。例えば、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける前に48時間超投与され得る。いくつかの例において、それを必要とする患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける（例えば造影剤を与えられる）前に少なくとも96時間投与され得る。トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日2回投与され得る。いくつかの実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日3回投与され得る。いくつかの実施態様において、それを必要とする患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、心臓処置を受ける（例えば造影剤を与えられる）前に48時間投与される。いくつかの実施態様において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受けた後に60日間超投与される。いくつかの実施態様において、それを必要とする患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、造影剤投与後に90日間投与される。例えば、患者に24時間で投与されるトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の総量は、約60mgであり得る。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、ガイドワイヤー、冠動脈内プレッシャーワイヤー、心臓カテーテル、アテローム切除デバイス、冠動脈内ステント、血栓吸引カテーテル、塞栓保護デバイス、置換心臓弁または血管閉鎖デバイスの1つ以上の使用を含む、外科的処置の前、処置中および／または処置後に患者に投与される。いくつかの実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、造影剤、抗凝固剤および／または抗血小板剤を含む、心臓処置の前、処置中および／または処置後に患者に投与される。いくつかの実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、エトモキシル、オクスフェニシン、ペルヘキシリン、ミルドロネートまたはラノラジンまたは前記いずれかの医薬的に許容される塩の1つ以上と組み合わせて投与される。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防および／または処置する方法であって、組成物が、約65 μg/mlを超えるC_{max}を定義するインビポ血漿プロファイルを提供する、方法を提供する。いくつかの実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、造影剤誘発急性腎障害を予防および／または処置する方法であって、組成物が、約500 μg · h

10

20

30

40

50

r/mlを超えるAUCを定義するインビオ血漿プロファイルを提供する、方法を提供する。例えば、患者は、イメージングのための造影剤の投与を必要とする心臓処置を受けていてもよい。いくつかの実施態様において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける（例えば造影剤を与えられる）前に48時間投与される。いくつかの例において、それを必要とする患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受ける（例えば造影剤を与えられる）前に少なくとも96時間投与され得る。トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日2回投与され得る。いくつかの実施態様において、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩は、1日3回投与され得る。いくつかの実施態様において、それを必要とする患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、心臓処置を受ける（例えば造影剤を与えられる）前に48時間投与される。いくつかの実施態様において、患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を、心臓処置を受けた後に60日間超投与される。いくつかの実施態様において、それを必要とする患者は、トリメタジンまたはその医薬的に許容される塩を1日3回、造影剤の投与後に90日間投与される。例えば、患者に24時間で投与されるトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩の総量は、約60mgであり得る。

【0077】

一実施態様において、造影剤誘発急性腎障害を処置および／または予防する方法は、1つ以上の他の活性剤と組み合わせたトリメタジンまたはその医薬的に許容される塩、誘導体および／または類似体の投与を含む。併用療法は、同一混合物または別々の混合物中の活性剤の投与を含み得る。一実施態様において、医薬組成物は、2、3またはそれ以上の活性剤を含む。

【0078】

他に定義されない限り、本明細書で用いられるすべての技術的および科学的用語は、本開示の属する分野における当業者によって一般的に理解されると同じ意味を有する。

【0079】

本明細書で用いられる用語「約」または「およそ」は、当業者により決定される特定の値についての許容される誤差範囲内を意味し、これは値がどのように測定または決定されるか、すなわち測定系の限界に一部には依存する。例えば、「約」は、当該技術分野における慣例に従って、3または3超の標準偏差内を意味し得る。あるいは、「約」は、所与の値の20%まで、好ましくは10%まで、より好ましくは5%まで、さらにより好ましくは1%までの範囲を意味し得る。あるいは、特に生物学的系または過程に関して、当該用語は、値の1桁以内、好ましくは5倍以内、より好ましくは2倍以内を意味し得る。

【0080】

本明細書で用いられる用語「処置する」または「処置」は、疾患または状態に罹患していてもよくまたは素因があってもよいが、まだ疾患または症状の臨床または不顕性症状を経験していないかまたは示していない対象体における疾患または状態の臨床症状の出現を軽減、減弱または遅延させることを指す。一実施態様において、「処置する」または「処置」は、疾患または状態に罹患していてもよくまたは素因があってもよいが、まだ疾患または症状の臨床または不顕性症状を経験していないかまたは示していない対象体における疾患または状態の臨床症状の出現を予防することを指し得る。「処置する」または「処置」はまた、疾患または症状を抑制すること、例えば少なくとも1つのその臨床または不顕性症状を阻止するかまたは減少させることを指し得る。「処置する」または「処置」はさらに、疾患または症状を緩和すること、例えば疾患または症状または少なくとも1つのその臨床または不顕性症状の退行を引き起こすことを指す。処置される対象体への利益は、統計学的に有意であるか、数学的に有意であるか、または少なくとも対象体および／または医師に知覚可能であり得る。しかしながら、予防的および治療的処置は、本明細書における開示の2つの別々の実施態様である。

【0081】

「有効量」または「治療上有効量」は、処置すべき障害、疾患または症状の1つ以上の症状を軽減するか、あるいはそうでなければ所望の薬理学的および／または生理学的効果

を提供するのに十分な投与量を意味する。

【0082】

「MARCE」は、「主要有害腎および心イベント」を指し、心血管死、非致死性心筋梗塞または非致死性卒中、心不全、腎代替療法の必要性、心臓または腎臓の理由による入院、eGFRの持続的な > 25% の低下、長期入院または再入院の事象の1つ以上として定義される。

【0083】

「医薬的に許容される」は、ヒトに投与されたとき、「一般的に安全とみなされる」、例えば生理学的に許容でき、典型的にアレルギー性または同様の有害反応、例えば胃の不調をなど生じない、分子実体および組成物を指す。一実施態様において、この用語は、FDAまたは同様のリスト、米国薬局方、または動物、より具体的にはヒトにおける使用のために別の一般的に認められている薬局方による市販前審査または承認の対象となる、Federal Food, Drug and Cosmetic Actのセクション204(s)および409のGRASリストとして連邦または州政府の規制当局により承認された分子実体および組成物を指す。

10

【0084】

「との共投与」、「と組み合わせて」投与される、「の組合せ」または「と一緒に投与される」は、相互交換可能に用いられ得て、2つ以上の薬剤が、治療過程で投与されることを意味する。薬剤は、同時にまたは間隔をあけて別々に投与され得る。薬剤は、単一剤形または別々の剤形で投与され得る。

【0085】

「造影剤 (contrast agents)」または「造影剤 (contrast media)」は、ヨウ素、バリウム、ガドリニウムを含むが、これらに限定されない。例えば、ヨウ素ベースおよび硫酸バリウム化合物は、X線およびコンピュータ断層 (CT) 画像検査で一般的に用いられる。本明細書に記載の方法は、造影剤を用いる任意の処置 (X線イメージング、磁気共鳴イメージングを含むがこれらに限定されない)、心臓処置、消化管系のイメージング (コンピュータ断層撮影、血管造影 (動脈検査)、静脈撮影 (静脈検査)、VCUG (排泄時膀胱尿道造影)、HSG (子宮卵管造影) およびIVU (静脈性尿路造影) を含む) で用いられ得る。

20

【0086】

本明細書で用いられる用語「予防」または「予防する」は、疾患または障害により引き起こされる1つ以上の症状の危険があるかまたはその素因を有する対象体または系へ組成物を投与して、疾患または障害の特定の症状の中止、疾患または障害の1つ以上の症状の軽減または予防、疾患または障害の重篤度の軽減、疾患または障害の完全切除、疾患または障害のてんかんまたは進行の安定化または遅延を促進することを意味する。

30

【0087】

本明細書で用いられる「プロドラッグ」は、不活性 (または著しく活性の低い) 形態で対象体に投与される薬理物質 (薬物) を指す。投与されると、プロドラッグは、体内 (インビボ) で所望の薬理活性を有する化合物へ代謝される。

【0088】

「類似体」および「誘導体」は、相互交換可能に用いられ、親化合物と同じ核を有するが、結合次数、1つ以上の原子および / または原子群およびそれらの組合せの有無が親化合物と異なり得る化合物を指す。誘導体は、例えば核に存在する1つ以上の置換基において、親化合物と異なり得て、これは、1つ以上の原子、官能基またはサブ構造を含み得る。一般的に、誘導体は、化学的および / または物理的プロセスを介して親化合物から少なくとも理論上は形成されると推測され得る。

40

【0089】

本明細書で用いられる「立体異性体」は、同じ分子式および結合原子順序 (構成) を有するが、空間における原子の三次元配向が異なる異性体分子を指す。立体異性体の例は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。本明細書で用いられるエナンチオマーは、光学活性またはキラル分子の2つの鏡像体のうちの1つを指す。ジアステレオマー (またはジアステレオ異性体) は、エナンチオマーでない (互いに重ね合わせることができない

50

鏡像である)立体異性体である。キラル分子は、キラル中心を含み、立体中心またはステレオジエン中心とも称され、任意の2つの基の相互交換が立体異性体をもたらすように基を有する分子において必ずしも原子ではないが任意の点である。有機化合物において、キラル中心は、典型的に炭素、リンまたは硫黄原子であるが、有機および無機化合物において、他の原子が立体中心であることも可能である。分子は、複数の立体中心を有し、多くの立体異性体を提供し得る。立体異性が4面体ステレオジエン中心(例えば4面体炭素)によるものである化合物において、仮説的に可能な立体異性の総数は、 2^n を超える、ここでnは、4面体立体中心の数である。対称性を有する分子は、立体異性体の最大可能な数がしばしばより少ない。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物と称される。あるいは、エナンチオマーの混合物は、1つのエナンチオマーが50%を超える量で存在するよう、エナンチオマー的に富化され得る。エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーは、当該技術分野において公知の技術を用いて分割または分離され得る。「キラリティー」はまた、軸方向または平面キラリティーを含む。

【0090】

本明細書で用いられる用語「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸塩または塩基塩を作ることにより改変される、本明細書に記載の化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性残基の金属または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩を含むが、これらに限定されない。医薬的に許容される塩は、例えば毒性を示さない無機または有機酸から形成される、親化合物の従来の毒性を示さない塩または4級アンモニウム塩を含む。このような従来の毒性を示さない塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸から誘導されるもの；ならびに有機酸から製造される塩、例えば酢酸、プロピオン酸、クコハ酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸塩を含む。

【実施例】

【0091】

本明細書で提供される実施例は、本明細書の開示を補強するためだけに含まれており、いかなる点においても限定的であるとみなされるべきでない。

【0092】

実施例1

次の仮説例(prophetic Example)は、経皮的冠動脈インターベンションまたは末梢経管血管形成術を受けている危険性の高い患者における造影剤誘発急性腎障害の予防に対するトリメタジンの影響を評価するために用いられ得る。この多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験は、計画的経皮的冠動脈インターベンション(PCI)または末梢経管血管形成術(PTA)を受けている危険性の高い患者におけるCI-AKIの発生率を低下させるトリメタジンの有効性を評価するために用いられ得る。また、この試験は、計画的PCIまたはPTAを受けている危険性の高い患者における30日での臨床有害事象(死亡、RRT、MI、卒中、臨床的に必要な(clinically driven)血行再建または主要有害心血管イベント)の発生率を低下させるトリメタジンの有効性を決定するために場合により用いられ得る。この試験は、計画的PCIまたはPTAを受けている危険性の高い患者における90日での臨床有害事象(死亡、RRT、MI、卒中、臨床的に必要な血行再建または主要有害心血管イベント)の発生率を低下させるトリメタジンの有効性を決定するために用いられ得る。また、この試験は、計画的PCIまたはPTAを受けている危険性の高い患者における1年での臨床有害事象(死亡、RRT、MI、卒中、臨床的に必要な血行再建または主要有害心血管イベント)の発生率を低下させるトリメタジンの有効性を決定するために場合により用いられ得る。

【0093】

10

20

30

40

50

この試験の主要有効性評価項目は、造影剤曝露後72時間におけるCI-AKIの発生率を含み得る。CI-AKIは、造影剤曝露前のベースライン採血からの、 0.5 mg/dl ($44.2\text{ }\mu\text{モル/L}$) 超の血清クレアチニンの増加または50%以上の血清クレアチニンのパーセンテージ増加として定義され得る。主要有効性評価項目は、死亡、RRT、MI、卒中、臨床的に必要な血行再建または主要有害心血管イベントを含む、30日での臨床有害事象の複合的発生を含み得る。更なる有効性評価項目は、死亡、RRT、MI、卒中、臨床的に必要な血行再建または主要有害心血管イベントを含む、90日での臨床有害事象の複合的発生を場合により含み得る。更なる有効性評価項目は、死亡、RRT、MI、卒中、臨床的に必要な血行再建または主要有害心血管イベントを含む、1年での臨床有害事象の複合的発生を場合により含み得る。

【0094】

10

副次評価項目は、30日以内の次の臨床事象の1つ以上を含み得る：全死因死亡率；心筋梗塞；透析依存性腎不全；計画外再入院；標的病変の冠動脈血行再建の繰返し；大量出血（冠動脈バイパス処置に関連しない）；主要有害心血管イベントおよび卒中。更なる副次評価項目は、72時間における次の検査室ベースの測定基準を含み得る： $> 0.5\text{ mg/dl}$ ($44.2\text{ }\mu\text{モル}$) のSCr増加対象体のパーセント； $> 25\%$ のSCr増加対象体のパーセント； $> 100\%$ のSCr増加対象体のパーセント； $> 200\%$ のSCr増加対象体のパーセント；およびeGFRの平均変化。

【0095】

実施例2

20

次の仮説例は、造影剤誘発急性腎障害（CI-AKI）および関連する主要有害腎および心イベント（MARCE）の危険性の低下に対するトリメタジンの影響を評価するために用いられ得る。この多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験は、トリメタジン群とプラセボ群間での造影剤処置の日の後90日間にわたって何らかの有害腎および心イベント（MARCE）を経験する対象体の割合を評価するために用いられ得る。MARCEは、心血管死、非致死性心筋梗塞、心不全、腎代替療法の必要性、心臓または腎臓の理由による入院および25%のeGFR減少と定義される。更なるアウトカム指標は、次の1つ以上におけるトリメタジンおよびプラセボで処置された対象体間での相違を含み得る：(1)CI-AKIのKDIGO定義に基づくCI-AKIの発生率；(2)各対象体は複数の事象を経験し得るため、MARCE事象の総数；(3)心血管死を経験する対象体の割合；(4)非致死性心筋梗塞を経験する対象体の割合；(5)心不全を経験する対象体の割合；(6)腎代替療法を必要とする対象体の割合；(7)退院して生きている日数；(8)心臓または腎臓の理由で再入院する対象体の割合；(9)90日にて25%のeGFR低下を維持している対象体の割合；および／または(10)対象体のQoLにおけるベースラインからの変化。

【0096】

30

血管造影（例えば動脈シース挿入）の推定開始前の約48時間以内に、トリメタジンは、計画されたスケジュールで計画された範囲、例えば3~6用量を投与され得る。投与は、フォローアップ通院中に観察される結果に基づいて処置の日から最大120日間、例えば90日間続けられ得る。例えば、フォローアップは、1、2、4、7、30、60、90または120日後に生じ得る。対象体は、次の基準の1つ以上を有し得る：Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式により決定される $< 45\text{ mL/分}$ および $> 15\text{ mL/分}$ のeGFR、またはMDRD式により決定される $< 60\text{ mL/分}$ および $> 45\text{ mL/分}$ のeGFR、および糖尿病、うつ血性心不全または貧血。

40

【0097】

実施例3

次の仮説例は、造影剤誘発急性腎障害（CI-AKI）および関連する主要有害腎および心イベント（MARCE）の危険性の低下に対するトリメタジンの影響を評価するために用いられ得る。この多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験は、主要有害腎および心イベント（MARCE）の軽減、造影剤誘発急性腎障害（CI-AKI）の予防に対するトリメタジンの有効性を評価するため、および／またはMARCEの個々の要素の軽減に対するトリメタジンの有効性を評価するために用いられ得る。主要アウトカム指標は、トリメタジンとプ

50

ラセボ間での造影剤処置の日の後一定時間（例えば90日間）にわたって最初の主要有害腎および心イベント（MARCE）までの時間における相違を決定することを含み得る。別のアウトカム指標は、以下におけるトリメタジンおよびプラセボで処置された対象体間での相違を含み得る：(1)ベースラインから処置終了（例えば90日目）までのCI-AKIのKDIGO定義に基づくCI-AKIの発生率；(2)いずれかのMARCE事象を経験する対象体の割合；(3)各対象体は複数の事象を経験し得るため、MARCE事象の総数；(4)心血管死までの時間；(5)非致死性心筋梗塞までの時間；(6)非致死性卒中までの時間；(7)心不全までの時間；(8)腎代替療法を必要とするまでの時間；(9)インデックス入院の期間；(10)退院して生きている日数；(11)>20%のeGFR低下を維持している対象体の割合；(12)長期入院または再入院事象を有する対象体の割合；および／または(13)心臓または腎臓の理由で再入院するまでの時間。この理論試験の間、対象体は、トリメタジン（例えば20mg、1日3回）またはプラセボの毎日の投与のいずれかを受け得る。インデックス入院の間、すべての対象体は、医薬品の臨床試験の実施の基準に従って、静脈内等張クリスタロイド溶液（通常の生理食塩水または重炭酸ナトリウム）を与えられる。例えば血管造影の推定開始前の約48時間以内に、トリメタジンは、計画された範囲の3～6用量（例えば20mg、1日3回、1～2日間）を投与され得る。その後、試験対象体は、インデックス処置の日から処置期間（例えば更なる90日間）トリメタジンを与えられ続け得る。1つ以上のアウトカム指標は、試験開始から総処置時間の間に一定間隔で、例えば1、2、4、7、14、30、60および／または90日後に評価され得る。

【0098】

当業者は、日常的な実験のみを用いて本明細書に記載の実施態様および実施例に対する多くの均等物を認識し、確かめることができるだろう。このような均等物は、請求の範囲に包含されることを意図する。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

米国(US)

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 アナ・カザンチャン

アメリカ合衆国 10603 ニューヨーク州ホワイト・プレインズ、アレグラ・コート 25 番

(72)発明者 シャリーニ・コーネリオ

アメリカ合衆国 07733 ニュージャージー州ホルムデル、ラドウッド・ドライブ 29 番

合議体

審判長 原田 隆興

審判官 岩下 直人

審判官 小川 亮

(56)参考文献 European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, 2015年, Vol. 2, pp. 266 - 272

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K31/00-33/44

A61P13/12

A61P43/00

CAPLUS / MEDLINE / REGISTRY / EMBASE / BIOSIS (STN)

JSTPLus / JMEDPLus / JST7580 (JDreamIII)