

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4733348号
(P4733348)

(45) 発行日 平成23年7月27日 (2011. 7. 27)

(24) 登録日 平成23年4月28日 (2011. 4. 28)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/403 (2006. 01)	A 6 1 K 31/403
A 6 1 K 31/155 (2006. 01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 P 9/04 (2006. 01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 3 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2003-565469 (P2003-565469)	(73) 特許権者	397056695
(86) (22) 出願日	平成15年1月22日 (2003. 1. 22)		サノフィーアベンティス・ドイツラン ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング
(65) 公表番号	特表2005-519072 (P2005-519072A)		ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ 5 0
(43) 公表日	平成17年6月30日 (2005. 6. 30)		
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/000587	(74) 代理人	100091731
(87) 国際公開番号	W02003/066045		弁理士 高木 千嘉
(87) 国際公開日	平成15年8月14日 (2003. 8. 14)	(74) 代理人	100127926
審査請求日	平成18年1月13日 (2006. 1. 13)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	102 04 571.2	(74) 代理人	100105290
(32) 優先日	平成14年2月4日 (2002. 2. 4)		弁理士 三輪 昭次
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心不全、他の加齢関連臓器機能不全および加齢関連障害の予防のための、ならびに寿命を延長するための、ナトリウム-水素交換阻害剤であるカリポライドと ACE 阻害剤との組み合わせ製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カリポライドおよびラミプリルの組み合わせ 医薬であって、ヒトまたは獣医学における、心不全の更なる進行を予防または阻止するため、およびその障害を部分的に減退させるための前記組み合わせ医薬。

【請求項 2】

ヒトまたは獣医学における、心不全の更なる進行を予防または阻止するため、およびその障害を部分的に減退させるための医薬を製造するためのラミプリルと組み合わせたカリポライドの使用。

【請求項 3】

ヒトまたは獣医学における、心不全の更なる進行を予防または阻止するため、およびその障害を部分的に減退させるための、同時に、別個にまたは逐次的に使用する、カリポライドとラミプリルの組み合わせからなる医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細胞性ナトリウム-水素交換体の阻害剤である、カリポライド (cariporide, Hoe 642)、および ACE 阻害剤であるラミプリル (ramipril) の組み合わせ、ならびに心不全、生体内臓器における他の加齢関連機能障害および機能不全的变化を予防するため、および加齢関連障害を予防するため、および改善された生命の質 (quality of life) を

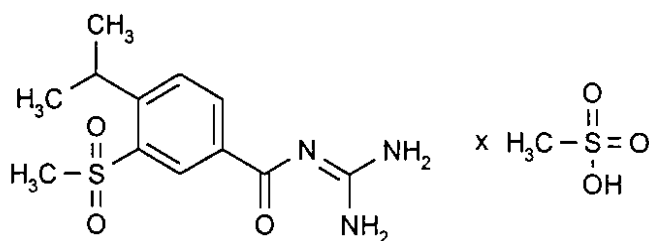
維持しながら寿命を延長するための、それらのヒトおよび獣医学における使用を記述する。

【背景技術】

【0002】

WO 00/38661には、加齢関連臓器機能不全および加齢関連障害の予防ならびに寿命延長のための医薬の製造における、ナトリウム－水素交換体（NHE）の阻害剤の使用が記載されている。この場合、細胞性ナトリウム－水素交換体の阻害剤は、生体臓器における加齢関連機能障害および機能不全的变化の予防のための、および加齢関連障害の予防のための、および改善された生命の質を維持しながら寿命を延長するための医薬の製造用として記載されている。上述のNHE阻害剤の典型的代表例は、カリポライドおよびそれらの医薬的に許容される塩、たとえば以下の式：

【化1】



を有するカリポライドのメシル酸塩である。

【0003】

以下の本明細書中、カリポライドの語には、カリポライドの遊離塩基、およびカリポライドメシル酸塩を含むその医薬的に許容される塩が含まれる。

【0004】

WO 00/38661には、健康な正常血圧ラットにおける生物学的所見が記録されている。

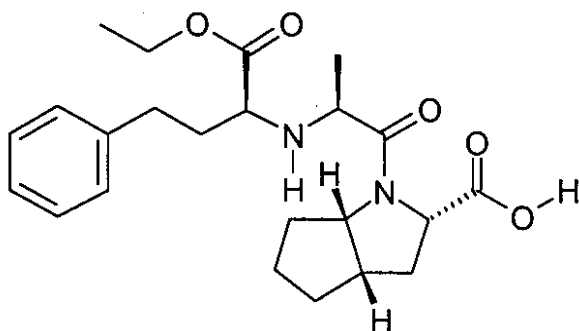
【0005】

アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤たとえばラミプリルは、NHE阻害剤と異なり、高齢の正常血圧ラットにおける上述の病的な加齢関連臓器変化に対して、保護効果を一切有さない。さらにWO 00/38661には、NHE阻害剤に、血圧を降下させる薬物、たとえばACE阻害剤、アンギオテンシン受容体アンタゴニスト等を組み合わせ、加齢に対するNHE阻害剤の保護効果に加えて、降圧剤による血圧降下作用の可能な利益を利用することが考慮されている。寿命の延長効果の増大または病的な加齢関連臓器変化に対する保護効果の増大はいずれも期待されていなかった。

【0006】

式：

【化2】



を有するラミプリルが、その高血圧障害の結果として短命化される自発性高血圧ラットの寿命を有意に延長することは文献により以前から知られている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

今回本発明者らの実験的所見において、自発性高血圧ラット（SHR）において、NHE阻害剤はそれ自体で、およびACE阻害剤と組み合わせて、同様に有意な寿命延長効果および病的な加齢関連臓器変化に対する保護効果を生じることが示された。寿命延長の可能性に対する二次的効果としてのACE阻害剤、ラミプリルによる血圧降下作用を除外するために、ラミプリルは血圧降下に関して閾値下の用量を使用した。さらに驚くべきことに、NHE阻害剤であるカリポライドとACE阻害剤であるラミプリルの組み合わせによる処理に対しては有意に一層好ましい加齢保護効果が示されたが、一方、血圧に対しては降下作用は示されなかった。組み合わせによる処理は2つの個々の生成物よりも有意に優れている。

【0008】

ラットにおいて血圧を降下させないラミプリルの閾値下用量は、通常、体重1 kgあたり1日につき1～50 μgの範囲である。ヒトにおいては、ラミプリルの閾値下用量は、体重約70kgのヒトへの投与の場合、一般的に1日1人につき0.1～1.0mg、好ましくは1日1人につき0.3～0.7mgの範囲、たとえば1日1人につき0.625mgである。

【0009】

実験では、高齢の自発性高血圧ラット（月齢18ヶ月）を、NHE阻害剤カリポライド、もしくはACE阻害剤ラミプリルの血圧を下降させなかった閾値下用量、またはこの2種の活性成分の相当する組み合わせのいずれかによって処理した。この高血圧ラットのモデルは一般にヒト本態性高血圧症の代表的なモデルと考えられている。各実験群あたり27匹の18月齢の高血圧ラットを使用した。処理開始から3ヶ月後、プラセボ対照群における生存動物数が7匹のみの時点で各群から7匹の動物について中間解析を実施した。低用量のラミプリルで処理したSHRの心臓では、プラセボ対照の心臓に比較して心筋収縮力の有意な低下が見られた。これとは対照的に、カリポライドおよびラミプリル／カリポライドの組み合わせでは、心臓機能は有意に改善された。

【0010】

同様に、心不全に関連する心筋線維症はカリポライドの単独治療およびラミプリル／カリポライドの組み合わせにより有意に軽減された。有意に、より軽量の心臓もまた、心不全の発症に対する、ラミプリル／カリポライドの組み合わせおよびカリポライドの抗線維症作用を示す。

【0011】

ラミプリルおよびカリポライドの個々の生成物はプラセボ処理に比較して生存率の改善を招く。この場合、カリポライドとラミプリルの間に生存率の有意差は検知できなかった。驚くべきことに、カリポライド／ラミプリルの組み合わせは、個々の化合物によって生じる効果に比較して生存率の有意な上昇を招く。

【課題を解決するための手段】

【0012】

したがって本発明によれば、カリポライドはラミプリルとともに、動物、好ましくは哺乳動物、とくにヒトにおける医薬として有利に使用することができる。本発明は、ヒト医学および獣医学たとえばイヌにおいて使用するためのカリポライドおよびラミプリルの組み合わせに関する。この2種の活性成分は、カリポライドとラミプリルが一つの医薬中（組み合わせ生成物）中で一緒に投与されるように、または一つの活性成分カリポライドからなる医薬とラミプリルからなる別個の医薬が同時にもしくは任意の順番で逐次的に投与されるように、組み合わせることができる。逐次投与には、個々の医薬を、よりよい効果を達成するために異なる時間および異なる経路で投与する組み合わせを包含する。しかしながら、最初に適当用量の一方の医薬を投与し、ついで他方の医薬をたとえば輸液により所望の組み合わせ効果たとえば心臓機能の改善が生じるまで投与するのも有利である。個々の症例の環境によっては、2種の活性成分が固定した量比で存在する医薬組み合わせ生成物の型でカリポライドおよびラミプリルを投与することがより有利であることもあれば、それらを別個に個々の医薬生成物の型で投与するのがさらに有利であることもある。2種の活性成分の量比を変動させることができる後者の場合には、個々の生成物は適当な一

10

20

30

40

50

次包装中に存在させることが可能であり、適当ならば、本発明による使用に関する使用指示書とともに一緒に包装して、または適当ならば、本発明による使用に関するそれぞれの使用指示書とともに別個に包装して提供することができる。このような生成物および提示はすべて本発明に包含される。

【0013】

本組み合わせ中のラミプリルに対するカリポライドの重量比は通常 1 : 0.0001 ~ 1 : 1、好ましくは 1 : 0.0001 ~ 1 : 0.1 の範囲、たとえば 1 : 0.0005 ~ 1 : 0.01 である。

【0014】

本発明はさらに、活性成分としてカリポライドおよびラミプリルの両者ならびに慣用の医薬的に許容される担体および賦形剤からなる医薬製剤に関する。通常、該医薬製剤は 0.01 ~ 90 重量% のカリポライドおよびラミプリルからなる。医薬製剤はそれ自体既知の様式によって製造することができる。この目的では、活性成分を 1 または 2 以上の固体もしくは液体医薬担体および／または賦形剤とともに適当な投与形態または剤形とし、ついでヒト医学または獣医学における医薬として使用することができる。活性成分、カリポライドおよびラミプリルを別々に含み、そして本発明によって使用される医薬製剤にも相当する記述が適用される。

【0015】

ヒトまたは獣医学における加齢関連障害の発症を阻止するため、加齢関連臓器障害の発症を阻止するため、寿命の延長のため、および／または心不全の更なる進行の予防または阻止およびその障害の部分的な減退のための、カリポライドおよびラミプリルの組み合わせ生成物がとくに特許請求される。

【0016】

本発明はまた、医薬製剤を製造するためのカリポライドおよびラミプリルの使用、ならびにそのヒトまたは獣医学における加齢関連障害の発症を阻止するため、加齢関連臓器障害の発症を阻止するため、寿命の延長のため、および／または心不全の更なる進行の予防または阻止およびその障害の部分的な減退のための医薬としての使用に関する。

【0017】

投与する活性成分、カリポライドおよび／またはラミプリルの投与量は、個々の場合に依存し、至適効果のために従来どおり、個々の場合の環境に適合させなければならない。すなわち、それはもちろん投与頻度ならびに治療および予防の各場合に用いられる医薬処方物の性質に依存し、また処置される疾患の性質および重篤度、処置されるヒトまたは動物の性別、年齢、体重および個々の応答、ならびに治療が急性であるかもしくは慢性であるかまたは目的が予防であるかにも依存する。動物、好ましくは哺乳動物とくにヒトの医薬としての本発明の使用におけるラミプリルの投与量は、1 人（体重約 70kg）あたり 1 日 0.1 ~ 10mg、好ましくは 1 人あたり 1 日 0.1 ~ 5mg、とくに好ましくは 1 人あたり 1 日 0.2 ~ 2.5mg の範囲を変動させることができる。ラミプリルの用量はまた、1 人あたり 1 日 0.1 ~ 1mg、好ましくは 1 人あたり 1 日 0.3 ~ 0.7mg の閾値下の範囲とすることができる。カリポライドの用量は、1 人あたり 1 日 50mg ~ 1g、好ましくは 1 人あたり 1 日 100 ~ 500mg の範囲を変動させることができる。たとえば、ラミプリルの用量は 1 人あたり 1 日 0.625mg、カリポライドの用量は 1 人あたり 1 日 200mg とすることができる。

【0018】

本発明の組み合わせ処置では、カリポライドおよびラミプリルを、その 2 種の活性成分のうちの 1 つのみを投与する場合よりも低用量で投与することができる。

【0019】

本発明の組み合わせ処置では、投与すべき活性成分の 1 日用量を一度にまたは複数回たとえば 2、3 もしくは 4 回に分割して投与することが可能である。

【0020】

本発明の、カリポライドとラミプリルとの組み合わせからなる医薬は、経口的に、非経口的たとえば静脈内に、経直腸的に、経皮的にまたは局所的に投与することができ、好ましい投与は個々の場合に依存する。

【0021】

所望の医薬処方物に適切な賦形剤は、当業者にはその専門知識に基づいて周知である。溶媒、ゲル形成剤、坐剤ベース、錠剤賦形剤および他の活性成分担体のほかに、たとえば抗酸化剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、遮蔽香味剤、防腐剤、可溶化剤、貯蔵効果を達成するための試剤、緩衝物質または着色剤を使用することができる。

【0022】

経口的に使用する形態では、活性化合物をこの目的に適切な添加剤たとえば担体、安定剤または不活性希釈剤と混合し、慣用の方法により適当な投与形態たとえば錠剤、コーティング錠、硬質ゼラチンカプセル、水性、アルコール性または油性液剤に変換する。使用できる不活性担体の例には、アラビアガム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、ラクトース、グルコースまたはデンプンとくにコーンスターチがある。調製には乾式および湿式顆粒の両者が好ましい。適当な油性担体または溶媒は植物油または動物油たとえばひまわり油または魚肝油である。水性またはアルコール性溶媒の適当な例は水、エタノールもしくは糖溶液またはそれらの混合物である。更なる賦形剤の例には、他の投与剤形用にポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールがある。

10

【0023】

皮下または静脈内投与用には、活性化合物は所望によりこの目的のための通常物質たとえば可溶化剤、乳化剤または他の賦形剤とともに溶液、懸濁液または乳化液に変換される。適当な溶媒の例には水、生理的食塩水またはアルコールたとえばエタノール、プロパノール、グリセロールならびに糖溶液たとえばグルコースもしくはマンニトール溶液、またはほかに上述の各種溶媒の混合物がある。

20

【0024】

実験データ

ラミプリルおよびカリポライドの組み合わせの、遺伝的に高血圧を有するラットの生存率、線維症および心臓重量に対する効果を検討した。

【0025】

この目的には、高齢の自発性高血圧ラット（月齢18ヵ月）を、NHE阻害剤カリポライド、または血圧を低下させない閾値下用量のACE阻害剤ラミプリル、または2種の活性成分の相当する組み合わせのいずれかで処理した。4種の処理方法のそれぞれについて、18月齢の高血圧ラット27匹を使用した。体重1 kgあたり400mg/kgのカリポライドを飼料（標準ラット飼料中0.6%のカリポライド）、および体重1 kgあたり10 µgのラミプリルを1日用量として飲水から投与した。処理開始の3ヵ月後、プラセボ対照群における生存動物がn = 7匹のみ残ったときに、各群からの7匹の動物について（n = 7）中間解析を実施した。上に示した処理方法は各群において依然として生存している残存ラットに18ヶ月から連続して適用した。ラミプリルの用量が血圧を低下させなかったことを証明するため、ラットの血圧の規則的な測定をテイルカフ法によって実施したが、4つの処理群で有意差は検出されなかった。

30

【0026】

すなわち、各実験群あたり18月齢のラット20匹を生存率の検討のために使用した（表1）。観察結果は表2にまとめる。

40

【表 1】

表 1：実験群

群	処 理	N
1	プラセボ	20
2	ラミブリル	20
3	カリポライド	20
4	組み合わせ	20

10

【0027】

【表 2】

表 2：生存ラット数

月 齢	プラセボ	カリポライド	ラミブリル	組み合わせ
18	20	20	20	20
19	10	18	18	20
20	4	16	15	18
21	0	12	11	18
22	0	8	9	18
23	0	7	4	16
24	0	7	0	14
25	0	5	0	13
26	0	0	0	8
27	0	0	0	7
28	0	0	0	3
29	0	0	0	0

20

30

【0028】

プラセボと比較し生存率の改善が生成物群において検出できるか、および個々の生成物と比較して組み合わせにおいて検出できるかの検討は以下の通りであった。

40

【0029】

記述的解析

図 1 は全処理群における生存率の詳細なプロフィールを示す。一方では、プラセボと生成物群の間で明確な差がはっきりとみられ、また、個々の生成物と組み合わせの間で、実験開始後わずか 3～4 ヶ月で明確な差がはっきりとみられる。

【0030】

実験期間を通じて組み合わせ処理が最善の結果を与えた。同様にプラセボ対照がすべての処理のうち極めて劣っていることも明らかである。

【0031】

50

統計的解析

表3には、それぞれ2つの処理群すべての対における比較結果を示す。試験結果は、5%の多重有意レベルで適用する。

【表3】

表3：Holm-調整対数順位検定

群	vs 群	検定
プラセボ	カリボライド	*
	ラミプリル	*
	組み合わせ	*
組み合わせ	ラミプリル	*
	カリボライド	*
ラミプリル	カリボライド	n.s.

* は有意差、n.s.は有意差がないことを指示する。

【0032】

すべての生成物群はプラセボ群と有意に異なっている。これは表1とともに、処理の有効性を示すものと解釈される。図1はさらに、個々の生成物に比較して組み合わせが明らかに有利であることを示している。

【0033】

中央生存時間

表4は中央脱落時間を示す。これは実験動物集団における生存率が丁度50%に達する時間である。

【表4】

表4：中央生存時間

群	中央値	95%間隔
プラセボ	1.5	[1, 2]
カリボライド	4.0	[3, 7]
ラミプリル	4.0	[3, 5]
組み合わせ	8.0	[6, 10]

【0034】

これによれば、プラセボ群における生存動物の割合はわずか1.5ヶ月後に50%に低下するが、一方、これは組み合わせ処理では8ヶ月後まで期待されない。

【0035】

個々の生成物は4ヶ月の中央生存時間を達成し、これは組み合わせ生成物の場合の半分以下である。

【0036】

統計方法

統計解析は主として、SAS/STAT操作LIFETEST [SAS Institute Inc (1989): SAS/STAT User's Guide, Version 6, 4th Edition, Volume 2; Cary NC; SAS Institute Inc.] を用いて実施した。対数順位検定は、それぞれの2実験群の対について実施し、S. Holm (1

10

20

30

40

50

979) : A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure ; Scand. J. Statist. 6, pp. 65-70により多重有意差レベル5 %が得られるように調整した。

【0037】

生存率に関する結論

個々の生成物、ラミプリルおよびカリポライドは、プラセボ処理に比較して、統計的に有意な生存率の改善を導く。カリポライドおよびラミプリルの生存率には選ばれた有意レベルで有意差は検知できない。組み合わせ処理は2つの個々の生成物に比し有意に優れている。

【0038】

慢性的な高血圧は高齢の自発性高血圧動物で心筋組織におけるトランスフォーメーション過程を導き、これはヒトで起こる過程に本質的に相当する（初期相（10～15月齢）においては、肥大を伴う代償性心不全（NYHAステージⅠ～Ⅱ）、後期相（16～21月齢）においては、心室拡張および線維症を伴う非代償性心不全（NYHAステージⅢ～Ⅳ））。

【0039】

上述のように、各群からの動物 $n = 7$ での中間解析は、処理開始から3ヶ月後、プラセボ対照群における生存動物が $n = 7$ 匹のみ残った時点で実施した。測定はとくに、総心臓重量ならびに左および右心室重量、および心筋線維症のマーカーである心臓組織のヒドロキシプロリン対アルギニンのモル比（HPLCにより測定）について実施した。興味あることに、前から存在する線維症は後から開始したカリポライド処理によって減衰させることが可能であったが、ラミプリルでは減衰されず、ラミプリル／カリポライドの組み合わせでは、さらに大きな減衰が観察された（図2）。これらの効果は心臓重量にも反映された（図3）。

【0040】

添付図面において：

図1は、Kaplan-Meier生存時間を示す。

Y軸：生存率（1 = 100%）

X軸：処理開始からの月数（処理の開始 = 0 は18ヶ月の月齢と同一）

図2は、高齢の自発性高血圧ラットの心筋線維症に対するカリポライドおよびラミプリルによる後発処理の効果を示す。

Y軸：生成物群

X軸：hyp/argはヒドロキシプロリン対アルギニン比であり、線維症マーカーとみなされる

* はプラセボに対して $p < 0.05$ であることを意味する

各群 $n = 7$

図3は、自発性高血圧ラットの心臓重量に対するカリポライドおよびラミプリルによる後発処理の効果を示す。

Y軸：生成物群

X軸：100 g 体重あたりの心臓重量mg

斜線なし（左カラム）：全心臓

斜線あり（中央カラム）：左心室

中央線あり（右カラム）：右心室

* はプラセボに対して $p < 0.05$ であることを意味する

各群 $n = 7$

【0041】

結果の要約

本発明の結果は、NHE1阻害剤であるカリポライドおよびラミプリルの組み合わせによる治療が寿命延長効果を有し、加齢関連臓器障害、とくに心不全および／または高血圧疾患の進行を阻止するか、またはそれを部分的に逆行させ、心不全については、後期に治療を開始しても、阻止または部分的に逆行することを示している。

【図面の簡単な説明】

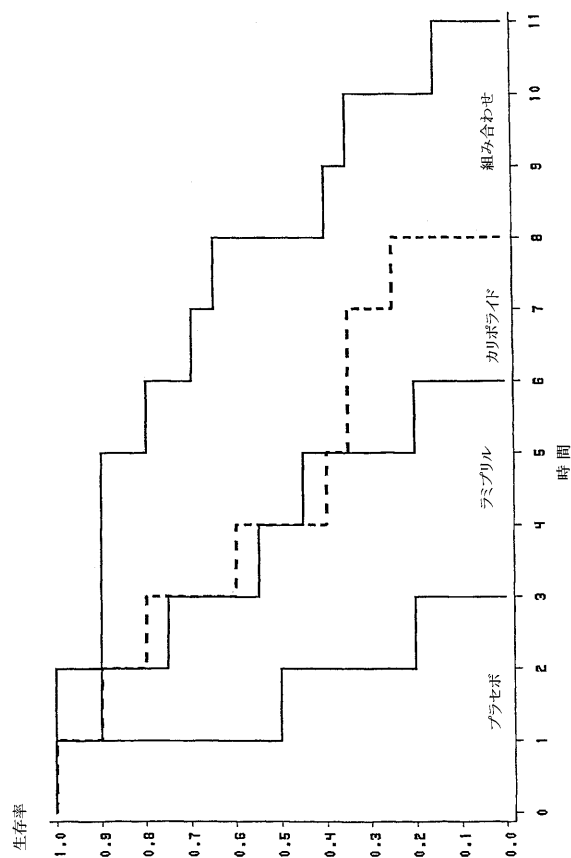
【0042】

【図1】Kaplan-Meier生存時間。

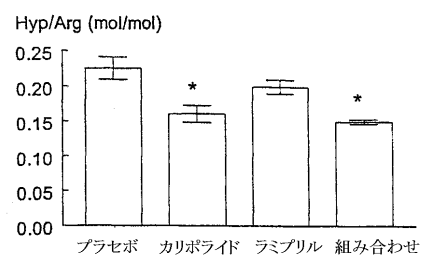
【図2】高齢の自発性高血圧ラットの心筋線維症に対するカリポライドおよびラミプリルによる後発処理の効果。

【図3】自発性高血圧ラットの心臓重量に対するカリポライドおよびラミプリルによる後発処理の効果。

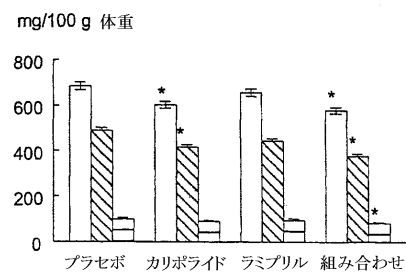
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 ヴォルフガング・リンツ

ドイツ連邦共和国55129マインツ、フクセルレーベンヴェーク54

(72)発明者 ウルズラ・シンドラ

ドイツ連邦共和国65812バートゾーデン、ローベルト・シュトルツ・シュトラッセ56

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開平10-204064 (JP, A)

特開平11-139990 (JP, A)

特表2001-527042 (JP, A)

独国特許出願公開第19734693 (DE, A1)

Wolfgang Linz et al, Circulation, 1997年, Vol.96, NO.9, p3164-3172

Kholeif M A et al, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1991年, Vol.18(Suppl.2), S180-S183

Cavasin M A et al, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2000年, Vol.36, p.472-480

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/80

A61K 9/00-9/72

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)