

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年7月24日 (24.07.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/088030 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4365 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 41/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/050554
- (22) 国際出願日: 2008年1月17日 (17.01.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-008590 2007年1月17日 (17.01.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目7番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 河野 浩之 (KAWANO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- 齋藤 亮 (SAITO, Ryo) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 渡辺 望稔, 外(WATANABE, Mochitoshi et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナカイビル3階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF DISEASE ASSOCIATED WITH THROMBUS OR EMBOLUS

(54) 発明の名称: 血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防又は治療用組成物

(57) Abstract: Disclosed is a composition for the prevention or treatment of a disease associated with thrombus or embolus, which comprises a combination of at least one member selected from the group consisting of clopidogrel and a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one member selected from the group consisting of eicosapentaenoic acid and a pharmaceutically salt or ester thereof as active ingredients.

(57) 要約: クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペンタ酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として併用する、血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組成物を提供する。



WO 2008/088030 A1

明 細 書

血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防又は治療用組成物

技術分野

- [0001] 本発明は、血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防又は治療用組成物に関し、特にクロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを併用する組成物に関する。

背景技術

- [0002] 血管の内面は血管内皮細胞にて覆われ、血小板付着、血小板凝集を阻止する機序が働いている。しかし血管障害が起きると、血管内皮下組織のコラーゲンが露出する。露出したコラーゲンに血液中のvon Willebrand因子(vWF)が結合するとvWFが活性化され、血小板膜状の糖タンパク質(GP)Ibを結合することにより血小板粘着・凝集が起きる。また血小板膜上のコラーゲン受容体も、コラーゲンに直接結合し、血小板の粘着・凝集に寄与する。さらに破壊された細胞からADPが放出され、また凝固系因子活性化物質の放出によりトロンビンが形成される。これらの因子は、血小板を強く活性化する。コラーゲンは血管壁の障害に伴い露出され、血小板の粘着・凝集を引き起こす最も生理的な血小板活性化物質といえる。(非特許文献1)このように、血管内皮細胞、あるいは血管壁がなんらかの原因で障害されると、コラーゲンが露出し、コラーゲンにより惹起される血小板凝集が起きることを起点として、血栓形成が誘発される。

- [0003] 血管内皮細胞は、抗血栓性を幾重にもプログラムされている細胞である。したがって、血管内皮細胞が剥離脱落すると、当然、その部位でのみ局限されて血栓が生ずる。しかし、内皮細胞が剥離されなくても、機能的、あるいは器質的に障害されても血栓が生ずる。この内皮細胞そのものが障害されたり、機能が損なわれると、血管内で血栓が生ずる。このような血管内皮細胞障害因子としては、糖尿病で血管内に生成される糖化蛋白(AGE)、酸化変性LDL、エンドトキシンなどが重要である。その他、圧、流れによるずり応力などのメカニカルな因子、あるいは、トロンビン、炎症性サイトカ

イン(IL-1, TNF- α など)、ラディカルなどの生化学的な因子も血管内皮細胞を障害する因子として知られている。(非特許文献2)このような血管内皮細胞障害因子が活性化あるいは影響している病態においては、血管内皮細胞が障害され、コラーゲンが露出し、コラーゲンにより惹起される血小板凝集がおこりやすい。

抗血小板薬としては、チクロピジン、硫酸クロピドグレル(以下、クロピドグレルということもある)、アスピリン、シロスタゾール等の医薬が各国で臨床的に使用され、血栓や塞栓が起因となる虚血性心疾患や脳梗塞等の予防・治療に使用されている。

[0004] 高脂血症の改善作用を有する化合物の一例として、多価不飽和脂肪酸が知られている。多価不飽和脂肪酸は、分子内に複数の炭素-炭素二重結合を有する脂肪酸と定義され、二重結合の位置により、 ω -3系、 ω -6系などに分類される。 ω -3系の多価不飽和脂肪酸としては α -リノレン酸、イコサペンタ酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)などが、 ω -6系の多価不飽和脂肪酸としてはリノール酸、 γ -リノレン酸、アラキドン酸などが知られている。多価不飽和脂肪酸は、天然物由来の成分であり、抗動脈硬化作用、血小板凝集抑制作用、血中脂質低下作用、抗炎症作用、抗癌作用、中枢作用など、多彩な作用を示し、安全性も高いことから各種食品に配合されたり、健康食品あるいは医薬品として市販されている。

[0005] 近年日本で、高純度エイコサペンタエン酸(EPA)製剤を用いた冠動脈イベントに対する世界初の大規模介入臨床試験The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)が実施され、スタチン系薬剤に高純度EPAのエチルエステル体(EPA-E)を追加投与することで、スタチン系薬剤の単独投与に比べて冠動脈イベントを有意に抑制することが報告されている。EPA-Eは閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善、あるいは高脂血症治療薬として臨床の現場で広く使用されている。脂質代謝改善、血管内皮障害の改善やプラークの安定化、さらには血小板凝集抑制による血栓形成の阻害などの機序が知られている。

[0006] 一方、硫酸クロピドグレルは、肝臓で代謝を受けて生成される活性代謝物が血小板上のADP受容体拮抗作用による抗血小板作用を有しており、虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制を適応として近年国内での使用が認可されている。米国心臓学会、米国心臓協会および心血管造影・インターベンション協会が共

同で作成したガイドラインでは、経皮的冠動脈形成術を施行した患者に対する投与が推奨されている。また、硫酸クロピドグレルはアスピリンとともに使用されることもある。

しかし、併用した場合の薬物間の相互作用は個々の薬剤で異なり、クロピドグレルの医薬品インタビューフォームには、他の出血の危険性を増加させる薬剤との相互作用に注意すると共に、高血圧が持続する患者への投与を慎重に行うことが記載されている。(非特許文献3)また、併用によって、かえって血小板凝集・出血等の副作用が重篤に起こる危険性も予想され、たとえ併用の提案が想起されても有効性と安全性が確認できない限り、通常の医療現場では併用を避けるのが一般的である。

[0007] 非特許文献1:最新医学・55巻・2号 41頁～51頁 尾崎由基男

非特許文献2:血管と内皮 vol. 9 no. 6(1999)136頁～140頁 丸山征郎

非特許文献3:医薬品インタビューフォーム 抗血小板剤 プラビックス 2006年6月(改訂第2版)43、44頁

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、血栓もしくは塞栓に関連する疾患、とりわけ、血小板活性化もしくは凝集が生じる疾患、血管内皮に障害が生じている疾患、あるいは出血の危険が危惧される疾患において、安全性が高く、有効性に優れ、かつ使いやすい、血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、ADP受容体拮抗作用を有する硫酸クロピドグレルとイコサペント酸エチルエステル(以下、EPA-Eということがある)を併用すると、コラーゲンで惹起される血小板凝集に対して相乗的な抑制効果を示すことを発見した。また、出血時間の延長などの副作用も見られず、両薬剤の併用は安全性に優れることを知見し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1)クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる

群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として併用する、血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組成物。

(2)クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として併用する、血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態を持つ患者の血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組成物。

(3)前記血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態が、糖化蛋白(AGE)高値、糖尿病、高血糖、糖尿病合併症、糖尿病を伴う閉塞性動脈硬化症(ASO)、酸化LDL高値、酸化LDL高値を伴う高脂血症、炎症マーカー異常からなる群から選択される少なくとも一つを持つ疾患または病態である上記(2)の予防または治療用組成物。

(4)前記患者が、出血の危険が危惧されるが血小板凝集を抑制する必要のある疾患または病態を持つ上記(2)または(3)に記載の予防または治療用組成物。

(5)前記患者が、血管再建術施行後の患者である上記(2)ないし(4)のいずれか1つに記載の予防または治療用組成物。

(6)前記血栓もしくは塞栓に関連する疾患が、血栓症、塞栓症、心血管死、致死性心筋梗塞、突然心臓死、非致死性心筋梗塞、心筋梗塞の再発、安静狭心症、不安定狭心症、一過性虚血発作、鬱血性心不全、労作狭心症の新たな発症、狭心症の不安定化、虚血性心疾患、心血管再建術施行後の術後再狭窄、心血管再建術施行後不安定期に起こる心血管イベント、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、アテローム性動脈硬化の進展、脳卒中、脳卒中既往患者の脳卒中再発、虚血性脳血管障害後の再発、脳血管障害による意識障害または神経症状、脳梗塞、一過性脳虚血発作、くも膜下出血、脳血栓、脳塞栓、ラクナ梗塞、失神、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感、または、心筋梗塞症・脳卒中・虚血性脳血管障害・末梢動脈疾患・急性冠症候群・非ST上昇型急性冠症候群(不安定狭心症または非Q波心筋梗塞)における血栓性および／またはアテローム血栓性イベントからなる群から選択される少なくとも一つである上記(1)ないし(5)のいずれ

か1つに記載の予防または治療用組成物。

(7) 心血管再建術前および／または術後に投与される(1)ないし(6)のいずれか1つに記載の予防または治療用組成物。

(8) 硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルを併用した治療効果が併用の場合と同じ用量の硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルを個々に用いて得られる治療効果の和よりも大きい、(1)ないし(7)のいずれか1つに記載の予防または治療用組成物。

(9) 硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルの配合剤である上記(1)ないし(8)のいずれか1つに記載の予防または治療用組成物。

(10) イコサペント酸エチルエステルを有効成分として含有し、前記患者が硫酸クロピドグレルを投与される患者である上記(2)ないし(9)のいずれか1つに記載の予防または治療用組成物。

(11) 硫酸クロピドグレルを有効成分として含有し、前記患者がイコサペント酸エチルエステルを投与される患者である上記(2)ないし(9)のいずれか1つに記載の予防または治療用組成物。

(12) クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として併用する、血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組成物を用いて、血管内細胞の障害が生じている疾患あるいは病態を持つ患者の血栓もしくは塞栓に関連する疾患を予防または治療する方法。

(13) クロピドグレル、その製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、および、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として併用する、血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態を持つ患者の血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組成物を製造するための、クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの使用。

(14)クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として併用する、血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態を持つ患者の血小板凝集抑制剤。

発明の効果

[0010] クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの併用により、強力な血小板凝集抑制作用を示し、血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療に有効である。例えば、血小板活性化もしくは凝集が生じる疾患あるいは病態、特にコラーゲンによる血小板の活性化もしくは凝集を伴う病態、血管内皮細胞の障害が生じている病態への使用に適している。出血の副作用の危険も少なく、例えば、出血の危険が危惧される疾患においても安全に使用することが可能である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]ADPで惹起される血小板凝集に対する作用を示すグラフである。
[図2]コラーゲンで惹起される血小板凝集に対する作用を示すグラフである。
[図3](A)は、凝固学的パラメーターPTに対する作用を示し、(B)は、凝固学的パラメーターAPTTに対する作用を示すグラフである。
[図4]出血時間に対する作用を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 以下に本発明を詳細に説明する。

本発明は、クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として併用する、血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組成物である。本発明の組成物は、有効成分のクロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つとを、組み合わせて用いる組み合わせ組成物である。

[0013] <硫酸クロピドグレル>

本発明において、クロピドグレルは、その製薬学上許容しうる塩の形であってもよく、その中でも、硫酸クロピドグレルが好ましい。

硫酸クロピドグレルは、以下の構造式で表され、化学名(+)-(s)-methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetate monosulfate(IUPAC)である。第一製薬からプラビックスTMとして市販されている。プラビックスTM / イスカヴァTMの商品名で海外にてブリストルマイヤーズスクイブおよびサノフィから販売されている。

[0014] <イコサペント酸エチルエステル>

本明細書において、「イコサペント酸」の語は、全-シス-5,8,11,14,17-イコサペント酸(All-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoic acid)である。イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルは、エチルエステル等のアルキルエステルやグリセリド等のエステルを含む。ナトリウム塩、カリウム塩などの無機塩基、ベンジルアミン塩、ジエチルアミン塩などの有機塩基、アルギニン塩、リジン塩などの塩基性アミノ酸との塩とすることができる。本発明においてEPAとは、特に断らない限りは、脂肪酸の誘導体のほか上記のような塩およびエステルも含むものとする。好ましくはイコサペント酸エチルエステルである。EPAを有効成分として含み、本発明の効果が得られるEPA含有脂肪酸は多種類知られている。全脂肪酸中のEPA含量比および投与量は特に問わないが、EPAは高純度のものが望ましい。例えば、EPA-Eを有効成分とする場合には、全脂肪酸およびその誘導体中のEPA-E含量比が40質量%以上のものが好ましく、90質量%以上のものが更に好ましく、96.5質量%以上のものが更に好ましい。1日投与量はEPA-Eとして、0.3~6g/日、好ましくは0.9~3.6g/日、更に好ましくは1.8~2.7g/日が例示される。

本発明の組成物に用いられるEPAは、魚油あるいは魚油の濃縮物に比べ、飽和脂肪酸やアラキドン酸等の心血管イベントに対して好ましくない不純物が少なく、栄養過多やビタミンA過剰摂取の問題もなく作用効果を発揮することが可能である。また、エステル体のため主にトリグリセリド体である魚油等に比べて酸化安定性が高く、通常の酸化防止剤添加により十分安定な組成物を得ることが可能である。

[0015] 他に含有される好ましい脂肪酸としては ω 3系長鎖不飽和脂肪酸、特に、DHA、DHA-Eが挙げられる。例えば、DHA-Eを用いる場合、EPA-E/DHA-Eの組成比、全脂肪酸中のEPA-E+DHA-Eの含量比およびEPA-E+DHA-Eの投与量は特に問わないが、好ましい組成比として、EPA-E/DHA-Eは、0.8以上であることが好ましく、更に好ましくは、1.0以上、より好ましくは、1.2以上である。EPA-E+DHA-Eは高純度のもの、例えば、全脂肪酸およびその誘導体中のEPA-E+DHA-E含量比が40質量%以上のものが好ましく、80質量%以上のものが更に好ましく、90質量%以上のものが更に好ましい。1日投与量はEPA-E+DHA-Eとして、0.3~10g/日、好ましくは0.5~6g/日、更に好ましくは1~4g/日が例示される。他の長鎖飽和脂肪酸含量は少ないことが好ましく、長鎖不飽和脂肪酸でも ω 6系、特にアラキドン酸含量は少ないことが望まれ、2質量%未満が好ましく、1質量%未満が更に好ましい。

[0016] なお、高純度EPA-E含有軟カプセル剤であるエパデールTMおよびエパデールS^T^M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EPA-E含量比は96.5質量%以上である。また、EPA-Eを約46質量%およびDHA-Eを約38質量%含有する軟質カプセル剤(オマコール、OmacorTM(ロスプロダクツ、Ross Products))が高トリグリセリド(TG)血症治療薬として既にアメリカ等で市販されている。これらを手に入して使用することもできる。

[0017] 本発明において「併用する」とは、組合せて用いることであり、硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルを共に含む配合剤として投与すること、および、硫酸クロピドグレルとイコサペント酸エチルエステルとがそれぞれ別個の製剤として同時期にもしくは時間差をおいて別々に投与されることを含む。「別個の製剤として同時期にもしくは時間差をおいて別々に投与される」態様には、(1)イコサペント酸エチルエステルを投与される患者に、硫酸クロピドグレルを有効成分として含有する組成物を投与する態様、および、(2)硫酸クロピドグレルを投与される患者に、イコサペント酸エチルエステル有効成分として含有する組成物を投与する態様が含まれる。また、「併用」とは必ずしも患者の体内、例えば血中において同時に存在する場合に限られ

ないが、本発明において「併用」とは、いずれか一方の薬剤の作用・効果が患者の体内に発現している状態で他方の薬剤を投与する使用態様をいう。本発明の組成物を用いて、血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療効果が得られるような使用態様である。好ましくは、患者の体内、例えば血中において同時に存在する使用態様が望ましく、また好ましくは、患者に対して、一方の薬剤を投与してから24時間以内に他方の薬剤を投与する使用態様が好ましい。

[0018] 本発明の医薬における併用の形態は、特に限定されず、有効成分が組み合わせられていればよい。

このような薬剤の形態としては、例えば(1)有効成分を同時製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)有効成分を別々に製剤化して得られる2種類の製剤を組合せてキットとし、または組合せないで別々に用意し、同一投与経路での同時投与に使用する。(3)有効成分を別々に製剤化して得られる2種類の製剤を組合せてキットとし、または組合せないで別々に用意し、同一投与経路で時間差をおいて投与する。(4)有効成分を別々に製剤化して得られる2種類の製剤を組合せてキットとし、または組合せないで別々に用意し、異なる投与経路(同一患者の異なる部位から投与する)で同時に投与する。(5)有効成分を別々に製剤化して得られる2種類の製剤を組合せてキットとし、または組合せないで別々に用意し、異なる投与経路(同一患者の異なる部位から投与する)で時間差をおいて投与する。

[0019] これらの時間差をおいて投与する場合は、例えば、硫酸クロピドグレルとイコサペント酸エチルエステルの順序での投与、または逆の順序での投与がある。同時に投与する場合、投与経路が同一であれば投与直前に両薬剤を混合してもよく、別々に投与しても良い、また種々の目的で計画的に投与時期をずらして用いることができる。具体的な例としては、一方の薬剤を投与し、その効果が発現し始める時期もしくは十分に発現している間に、他方の薬剤を投与して作用させる方法がある。また、例えば、両薬剤を投与し、その効果が発現し始める時期もしくは十分に発現している時期に、一方の薬剤の投薬を中止する方法がある。薬剤の投薬を中止する場合には、段階的に薬剤の用量を減量してもよい。また、例えば、一方の薬剤の休薬期間に他方の薬剤を投与する方法が挙げられる。

[0020] <本発明の組成物の適用疾患>

本発明が適用される疾患あるいは病態は、血小板活性化もしくは凝集が生じる疾患あるいは病態、特にコラーゲンによる血小板の活性化もしくは凝集を伴う疾患あるいは病態、血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態を含む。ADP (adenosine 5'-diphosphate)による血小板の活性化もしくは凝集を伴う疾患あるいは病態、出血の危険が危惧される疾患あるいは病態が含まれる。

本発明の組成物が適用される疾患は、特に、血栓もしくは塞栓に起因するもしくはそれらを伴う疾患である。例えば、血栓症、塞栓症、アテローム性動脈硬化の進展の予防および／または治療に有効である。これらの疾患には動脈性血栓症のみならず、静脈性血栓症も含まれ、心房細動に起因する脳梗塞も含まれる。本明細書において、「予防」とは、「疾患の発症率を低下させる」「疾患の発症を遅延させる」「疾患の発症を抑制する」のいずれか1以上の作用を示すことをいう。

本発明の組成物は、血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態に好ましく用いられる。血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態とは、血管内皮細胞がなんらかの原因で障害され、コラーゲンが露出し、コラーゲンにより惹起される血小板の活性化もしくは凝集を伴う疾患あるいは病態である。本発明の組成物は、望ましくは、血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態を持つ患者に用いられるための組成物である。

血管内皮細胞は、例えば、外科的処置、外傷などのメカニカルな要因により、あるいは糖化蛋白(AGE)、酸化LDL、エンドトキシン、トロンビン、炎症性サイトカイン(IL-1, TNF- α など)、ラディカルなどの生化学的な因子(本発明において、血管内皮細胞障害因子という)により障害が生じる。本発明の組成物は、このような要因または因子を持つ疾患あるいは病態に好ましく用いられる。

メカニカルな要因により血管内皮細胞の障害が生じる疾患あるいは病態としては、例えば、血栓溶解療法、経皮的冠動脈内腔拡張術施行、ステント施行、バイパス手術施行もしくは人工血管施行もしくは人工血管施行等、血管再建術時および／または施行後の病態が挙げられ、これらに伴う血管内皮肥厚、血管再狭窄、心血管再建術施行後不安定期に起こる心血管イベント、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が挙げられる。

本明細書において、「心血管イベント」の語は、心臓血管に起こる病的変化の総称であり、心血管死(致死性心筋梗塞、突然心臓死)、非致死性心筋梗塞、心血管再建術(例えば、PTCA、PTCR、DCA、冠動脈ステント留置術、ACバイパス術など)、安静狭心症または労作狭心症の新たな発症、狭心症の不安定化(入院、PTCA、PTCR、DCA、冠動脈ステント留置術、ACバイパス術、その他の心血管再建術の実施など)を含む。

[0021] 血管再建術施行後不安定期とは、血管再建術自体に起因する血管イベントが起こりやすい時期、術後3ヶ月程度をいう。血管再建術施行後不安定期を経過した後に起こる血管イベントの治療および/または予防とは、血管再建術施行後、6ヶ月を経過した後に起こる血管イベントの発症および/または再発の予防である。

本発明において血管再建術は、特に限定はされないが、経皮的冠動脈内腔拡張術(以下PTCAと略記する)、経皮的冠動脈内血栓溶解術(以下PTCRと略記する)、方向性冠動脈粥腫切除術(以下DCAと略記する)、冠動脈ステント留置術、冠動脈バイパス術(以下ACバイパス術と略記する)が例示される。

本発明の組成物は、糖化蛋白(AGE)、酸化LDL(本発明において酸化変性LDLということがある)、炎症性サイトカイン(IL-1, TNF- α など)、ラジカルなどの血管内皮細胞障害因子が活性化している疾患または病態に好ましく使用される。糖化蛋白(AGE)は、糖尿病などにより血糖値が高い場合に血管内に生成され、血管内皮細胞に障害を与える。血管内皮細胞障害因子が活性化している疾患または病態として具体的には、例えば、糖化蛋白(AGE)高値、糖尿病、高血糖、糖尿病合併症、糖尿病を伴う閉塞性動脈硬化症(ASO)、酸化LDL高値、酸化LDL高値を伴う高脂血症、炎症マーカー異常(CRP、高感度CRP、インターロイキン1、インターロイキン6、TNF- α 、serum vascular cell adhesion molecule(VCAM)など)、メタボリックシンドローム、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、心筋梗塞、脳梗塞、狭心症、閉塞性動脈硬化症(ASO)などが挙げられる。

糖化蛋白(AGE)、酸化LDL、炎症マーカー(CRP、高感度CRP、インターロイキン1、インターロイキン6、TNF- α 、serum vascular cell adhesion molecule(VCAM

)、など)、あるいは血糖値のいずれか1以上を測定し、糖化蛋白(AGE)高値、酸化LDL高値、炎症マーカー異常、高血糖のいずれか1以上を示す患者に投与することができる。この場合の「高値」「異常」とは、検査項目に基準値が設定されている場合には基準値を超えることをいい、基準値が設定されていない場合には、健常人の平均値から±15%の範囲を超えることをいう。本願において、炎症マーカーとは、好ましくは、CRP、高感度CRP、インターロイキン1、インターロイキン6、TNF- α 、serum vascular cell adhesion molecule (VCAM)である。

本発明の組成物は血管内皮に障害が生じている疾患もしくは病態に好ましく用いられ、対象となる疾患としては、上述のほかにも、例えば、血液透析患者におけるブラッド・アクセス(シャント)形成、特発性肺繊維症、気管支喘息、急性呼吸促迫症候群、などの呼吸器疾患、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、全身性硬化症、多発動脈炎、全身性エリテマトーゼス、自己免疫性血管炎、川崎病、乾癬、ウエゲナー肉芽腫瘍、ベーチェット病、サルコイドーシス、グレーヴス病、などの自己免疫疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、リウマチ性心臓病、バイパス手術、僧坊弁置換術、などの心疾患、動脈硬化、高脂血症、糖尿病、高トリグリセリド血症、などの生活習慣病、メラノーマ、胃癌、喉頭癌などの悪性腫瘍、心臓移植、肝臓移植、腎臓移植、骨髄幹細胞移植などの臓器移植、その他、各種感染症、敗血症、DICやMOFが挙げられる。より好ましくは、糖尿病合併症および臓器移植、特に骨髄幹細胞移植時の合併症、特に好ましくは、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症及び糖尿病性神経障害が挙げられる。

本発明の組成物は、出血の危険が危惧されるが血小板凝集を抑制する必要がある疾患または病態を持つ患者に用いることができる。出血の危険が危惧されるが血小板凝集を抑制する必要がある疾患とは、例えば、血栓もしくは塞栓により血管が破れて出血した病変をもつ脳卒中などの疾患、あるいは、外科的処置である前記の心血管再建術を行った疾患などを含む。

出血の危険が危惧される患者には、上記疾患以外に、血友病、ビタミンK欠乏性、なんらかの要因で血管壁がもろくなる、あるいは血管が破れやすくなる、血管の透過性が亢進している(例えば、血管性紫斑病、膠原病、感染症、アレルギー性疾患、炎症症状、老化など)など出血傾向を示す患者が含まれる。

- [0022] 本発明の血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組み合わせ組成物は、心血管死、致死性心筋梗塞、突然心臓死、非致死性心筋梗塞、心筋梗塞の再発、安静狭心症、不安定狭心症、一過性虚血発作、鬱血性心不全、および労作狭心症の新たな発症、狭心症の不安定化、虚血性心疾患、心血管再建術施行後の術後再狭窄、心疾患再建術施行後不安定期に起こる心血管イベント、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、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の予防または治療に有効である。
- [0023] また、脳卒中、すなわち、脳血管障害により急激に意識障害、神経症状が出現する病態の治療および／または予防に有効である。特に、脳卒中既往患者の脳卒中再発、虚血性脳血管障害後の再発、脳出血（高血圧性脳内出血、等）、脳梗塞、一過性脳虚血発作、くも膜下出血、脳血栓（アテローム血栓性脳梗塞、等）、脳塞栓（心原性脳塞栓症、等）、ラクナ梗塞、失神等の病態などの治療および／または予防に有効である。
- [0024] 本発明の血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組成物は、例えば、最近発症した心筋梗塞症に由来する血栓性イベントの抑制および治療、最近発症した脳卒中もしくは末梢動脈疾患に由来する血栓性イベントの抑制および治療、急性冠症候群等の血栓性イベントの抑制および治療、心筋梗塞症（発症後数日から35日以内）、虚血性脳血管障害（発症後7日から6ヶ月以内）、または末梢動脈疾患の患者におけるアテローム血栓症イベントの予防および治療、非ST上昇型急性冠症候群（不安定狭心症または非Q波心筋梗塞）患者におけるアテローム血栓症イベントの予防および治療にも有効である。
- [0025] 本発明の組成物は、哺乳動物の上記疾患の予防または治療、あるいは再発予防に有効である。哺乳動物とは、例えば、ヒト、イヌ、ネコ等があげられ、好ましくはヒトである。
- [0026] 本発明の組成物は、両薬剤を別々に製剤して得られる2種類の製剤を組み合わせる使用する場合には、それぞれ公知の方法により製剤化する。
- 本発明の組成物は、有効成分に加え、薬学的に許容され得る賦形剤を含むことができる。EPA-EおよびDHA-Eは高度に不飽和であるため、抗酸化剤たとえばブ

チレート化ヒドロキシトルエン、ブレチ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るキノンおよび α -トコフェロールを有効量含有させることが望ましい。その他、適宜、公知の矯味剤、着香剤、保存剤、抗酸化剤、乳化剤、pH調整剤、緩衝剤、着色剤などを含有させてもよい。具体的には、添加剤として、乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウなどを含有する。

製剤の剤形としては、特に限定されないが、経口製剤としては、例えば、錠剤、フィルムコーティング錠、カプセル剤、マイクロカプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、経口用液体製剤、シロップ剤、ゼリー剤の形で、非経口製剤としては、例えば、注射剤、輸液製剤、経皮吸収剤などの外用剤で患者に投与されるが、経口服用できる患者に対しては、簡便な経口製剤が望ましく、とりわけカプセルたとえば、軟質カプセルやマイクロカプセルに封入して、あるいは錠剤、フィルムコーティング錠での経口投与が好ましい。

[0027] 本発明の組成物は、クロピドグレル、及びその製薬学上許容する塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容する塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分とする配合剤とすることができる。配合剤の有効成分として、EPA-E以外の他の ω 3系長鎖不飽和脂肪酸を含んでいてもよく、他の ω 3系長鎖不飽和脂肪酸とは、特に限定されないが、DHA-Eが望ましい。配合剤の有効成分として、第三の薬剤を含有することも可能である。第三の薬剤は特に限定されないが、本発明の効果を減弱しないことが好ましく、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤、アスピリン、血圧降下剤、などが例示できる。

配合剤の剤形は、特に限定されず、経口製剤としては、例えば、錠剤、フィルムコーティング錠、カプセル剤、マイクロカプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、経口用液体製剤、シロップ剤、ゼリー剤の形で、非経口製剤としては、例えば、注射剤、輸液製剤、経皮吸収剤などの外用剤で患者に投与される。例えば、徐放化した製剤、あるいは、2剤を時間差で放出する製剤なども含む。

本発明の配合剤は、有効成分に加え、薬学的に許容され得る賦形剤を含むことができる。適宜、公知の抗酸化剤、コーティング剤、ゲル化剤、矯味剤、着香剤、保存剤、抗酸化剤、乳化剤、pH調整剤、緩衝剤、着色剤などを含有させてもよい。

本発明の配合剤は、常法に従って製剤化することが可能である。イコサペント酸エチルエステルの粉末は、例えば、(A)イコサペント酸エチルエステル、(B)食物繊維、(C)デンプン加水分解物及び／又は低糖化還元デンプン分解物、及び(D)水溶性抗酸化剤を含有する水中油型乳化液を、高真空下で乾燥させ、粉碎処理する(特開平10-99046)など公知の方法により得られる。得られたイコサペント酸エチルエステルの粉体と、硫酸クロピドグレルの粉体とを用いて、常法に従い、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、フィルムコーティング錠、チュアブル錠、徐放錠、口腔内崩壊錠(OD錠)などを得ることができる。チュアブル錠であれば、例えば、イコサペント酸エチルエステルをヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性高分子溶液中に乳化し、得られた乳化液を乳糖などの添加剤に噴霧して粉粒体を得(特開平8-157362)、硫酸クロピドグレルの粉体と混合して打錠することなど公知の方法により得ることができる。徐放錠であれば、例えば(1)イコサペント酸エチルエステルおよび硫酸クロピドグレルのいずれかを内層に、他方を外層に形成する、(2)各成分を含有する円盤状のマトリックスを2層に重ねる、(3)一成分を含有する粒状カプセルを他方の成分を含有するマトリックス中に埋め込む、(4)両剤を予め混合した後に何らかの徐放のための工夫が施される、などが挙げられる。各有効成分は放出速度を調整されていることが望ましく、両剤同時に放出されてもよいし、別々に時間差で放出されてもよい。口腔内崩壊錠であれば、例えば特開平8-333243など、口腔用フィルム製剤であれば、例えば特開2005-21124など、公知の方法に準じて製造することができる。硫酸クロピドグレルは単純にはEPA-Eに溶解しないため、例えば、軟カプセル剤、液剤などにする場合には実施例に記載の工夫が必要である。本発明の配合剤は、このように硫酸クロピドグレルとEPA-Eとを1剤に配合するための工夫をしている製剤を含む。

本発明の配合剤は、有効成分の薬理作用を発現できるように、放出、吸収されることが望ましい。本発明の配合剤は、有効成分の放出性に優れる、有効成分の吸収性に優れる、有効成分の分散性に優れる、配合剤の保存安定性に優れる、患者の服

用利便性、あるいはコンプライアンスに優れる製剤の少なくともいずれか1以上の効果を持つことが望ましい。

[0028] 本発明の組成物に用いられるEPAの投与量および投与期間は対象となる作用を現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、症状の程度、体重、年齢等によって適宜増減することができる。経口投与する場合はEPA-Eとして0.3~6g/日、好ましくは0.9~3.6g/日、更に好ましくは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。投与時間は食中ないし食後が好ましく、食直後(30分以内)投与が更に好ましい。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、更に好ましくは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。

[0029] 本発明の組成物に用いられる硫酸クロピドグレルの投与量は、その薬剤単独での用法・用量の範囲内で使用されることが好ましく、その種類、剤形、投与方法、1日当たりの投与回数は、症状の程度、体重、性別、年齢等によって適宜増減することができる。経口投与する場合はクロピドグレルとして、0.05~300mg/日、好ましくは0.1~100mg/日を1回または2回に分けて投与するが、必要に応じて全量を数回に分けて投与してもよい。医師の指示によっては、投与開始日に、1日の推奨用量よりも高い用量(例えば、100~300mg)を経口投与し、その後、維持量として、1日の推奨用量(例えば75mg)を経口投与してもよい。また、EPA-Eの投与量に応じて減量することも可能である。

[0030] 本発明においては、クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びにイコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを併用した治療効果が得られる態様で使用すれば、その使用態様は問わないが、望ましくは、硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルを併用した治療効果が、併用の場合と同じ用量の硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルを個々に用いて得られる治療効果

の和よりも大きな効果を得られる態様が好ましい。ここでの治療効果とは、血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療効果であれば、特に限定されないが、例えば、血小板凝集抑制効果などが例示される。その他の血小板凝集に関連するパラメータにより治療効果をモニタリングしてもよい。

[0031] 硫酸クロピドグレルおよび／またはイコサペント酸エチルエステルの用量を一般的に使用される通常の用量より低く設定することも可能である。薬剤の副作用を抑制することができる利点を有する。例えば、個々の薬剤を単独で治療効果を得るには不十分な用量を用いることも可能である。

硫酸クロピドグレルおよび／またはイコサペント酸エチルエステル単独の用量が、治療効果を得るには不十分な用量であって、硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルを併用した治療効果が、併用の場合と同じ用量の硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルを個々に用いて得られる治療効果の和よりも大きな効果を得られるような使用態様も望ましい。

硫酸クロピドグレル単独の用量が、治療効果を得るには不十分な用量とは、患者の個々の状態や体型により変動し、限定されるものではないが、例えば、クロピドグレルの1日あたりの投与量が推奨用量の1日75mg以下であり、好ましくは1mg以上75mg未満、より好ましくは5mg以上50mg以下、さらに好ましくは10mg以上25mg以下である。

イコサペント酸エチルエステル単独の用量が、治療効果を得るには不十分な用量とは、患者の個々の状態や体型により変動し、限定されるものではないが、例えば、EPA-E1日あたりの投与量が、0.3g以上6g未満、好ましくは0.3g以上3.6g以下、さらに好ましくは0.3g以上1.8g以下、また好ましくは、0.3g以上0.9g以下である。

硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルの投与量の比率は、特に限定されないが、今回実施例で用いた投与量の比率、及び、効果を考慮すれば、ヒトにおいて、硫酸クロピドグレル50mgに対してイコサペント酸エチルエステル2700mgの比率で投与されることが望ましい。好ましい硫酸クロピドグレルとイコサペント酸エチルエステルの投与量の比率は、硫酸クロピドグレル:イコサペント酸エチルエステ

ル=1:1~100、好ましくは1:10~80、さらに好ましくは、1:30~60、とりわけ好ましくは、1:50~60、最も好ましくは1:54である。配合剤とする場合にも、この比率で配合されることが望ましい。

クロピドグレル、その製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つおよびイコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの投与量は、血小板凝集および／または出血時間などの検査値を確認しながら適宜増減できる。例えば、硫酸クロピドグレルを単独で投与したときに血小板凝集の測定値を測定し、この測定値を指標にして、その後、硫酸クロピドグレルの投与量を減少してEPA-Eの投与を開始し、本発明の治療効果を得ることもできる。

本発明の組成物を用いた場合の出血時間は、本発明と同じ治療効果を得るために硫酸クロピドグレル単独投与で必要とする用量で得られる出血時間を延長しないことが望ましい。

[0032] 本発明の組成物は、患者の状態に合わせて、他の薬剤、例えば、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、プラスグレルなどの抗血小板薬；ワルファリン、ヘパリン、キシメラガトラン(ximelagatran)、エノキサパリンナトリウムなどの抗凝固薬；アンジオテンシンII受容体拮抗薬(カンデサルタン、ロサルタン、バルサルタン、イルベサルタン等)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウムチャネル拮抗薬(アムロジピン、シルニジピン等)、 α 1遮断薬などの高血圧治療薬； α グルコシダーゼ阻害薬(ボグリボース、アカルボース等)、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジンジオン系薬剤(ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リボグリタゾン等)、速効型インスリン分泌促進剤(ミチグリニド、ナテグリニド等)、インスリンなどの糖尿病用薬または耐糖能異常改善薬；上述のHMG-CoA RI(アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンカルシウム等)、フィブラート系薬剤、スクアレン合成酵素阻害剤(TAK-475等)、コレステロール吸収阻害剤(エゼチミブ等)などの抗高脂血症薬、COX-2阻害剤(セレコキシブ等)などから選ばれる少なくとも1つと適宜組み合わせて用いることができる。利便性を高めるために上記HMG-CoA RIおよび／またはその他の少なくとも1種の薬剤とともに1つの包装体に包装されて使用することもできる。特に、アスピリンと

併用することができる。

[0033] 本発明のもうひとつの態様は、クロピドグレル、その製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つおよびイコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として併用する血小板凝集抑制剤である。好ましくは、硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルを有効成分として併用する血小板のコラーゲン凝集抑制剤である。有効成分、製造方法、使用方法は、前記の予防または治療用組成物と同様である。

以上、硫酸クロピドグレルおよびEPA-Eについて中心に説明したが、これらの製薬学上許容しうる塩およびエステルであっても同様に使用できる。

実施例

[0034] 以下に、本発明組成物の効果を実験例および実施例をもって示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

1. 被験薬物

EPA-Eは日本水産(株)より純度98.4%のものを入手し、ディスパーサーおよび超音波ホモジナイザを用いて5%アラビアゴム水溶液に乳濁させたものを投与薬液とした。

クロピドグレル(プラビックス錠TM, サノフィ・アベンティス(株))は、5%アラビアゴム水溶液に懸濁させたものを投与薬液とした。

2. 実験動物

日本白色種(Kbs:JW)の雄ウサギ(体重2.50~2.99kg)を北山ラベス(株)から購入した。温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 15\%$ および明暗サイクル12時間の環境下、動物用ケージで個別飼育した。12日間以上の予備飼育の後、ウサギを試験に供した。飼料はRC-4(オリエンタル酵母)、水は水道水を自由に摂取させた。なお、動物実験は、予め持田製薬(株)総合研究所の動物実験倫理委員会の承認を受け、同委員会が定める「動物愛護に基づく動物実験に関する規定」に従い実施した。

3. 薬物投与および血小板凝集測定

予備飼育の後、ウサギを対照群、EPA-E群、クロピドグレル群および併用群の4群にランダムに群分けした。EPA-E群と併用群にはEPA-Eを300mg/kgの用量にて1

日1回4週間経口投与した。対照群とクロピドグレル群にはEPA-Eの代わりに5%アラビアゴム水溶液を経口投与した。EPA-Eまたはアラビアゴム最終投与後、一晚絶食し、クロピドグレル群と併用群にクロピドグレルを20mg/kg単回経口投与した。対照群とEPA-E群にはクロピドグレルの代わりに5%アラビアゴム水溶液を経口投与した。クロピドグレルの投与2時間後、10分の1容のクエン酸の入った注射筒を用いて血液を採取し、自動血球計測装置(F-820, シスメックス(株))を用いて白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値および血小板数を測定した。計測後、ただちに血液を遠心分離(150×g, 15分間, 室温)して多血小板血漿(PRP)を得た。PRPをさらに遠心分離(1, 500×g, 15分間, 室温)して乏血小板血漿(PPP)を採取し、PRPとPPPを用いて血小板数が 3.2×10^5 /mL(最終濃度)となるように調製した。PRPを37°Cで4分間保温したのち、凝集惹起剤として最終濃度 $3 \mu\text{M}$ のADP (adenosine 5'-diphosphate) 溶液(エム・シー・メディカル(株))、または、最終濃度 $6 \mu\text{g}/\text{mL}$ のコラーゲン溶液(Nycomed)を添加し、血小板凝集能測定装置(MCM Hema Tracer 313M, エム・シー・メディカル(株))を用いて血小板凝集を観察した。なお、血小板凝集能は最大凝集率で評価し、以下の式に従って凝集抑制率を算出した。

凝集抑制率(%)

$$= [\text{対照群の最大凝集率(平均値)} - \text{実験群の最大凝集率(平均値)}] / [\text{対照群の最大凝集率(平均値)}] \times 100$$

4. 凝固学的パラメーター測定

凝固学的パラメーターとしてプロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を、乏血小板血漿(PPP)を用いて測定した。PTはシンプラスチン エクセル(日本ビオメリュー(株))を用い、APTTはデータファイ・APTT(シスメックス(株))を用いて測定した。これらの測定には、全自動血液凝固測定装置(AMAX CS-190, エム・シー・メディカル(株))を用いた。

5. 出血時間測定

出血時間の測定はElgらの方法に準じて行った(Thromb Res 2001;101(3):159-70.)。すなわち、ペントバルビタール麻酔(ソムノペンチルTM, 共立製薬(株))下で、ウサギの右耳を外科用メスにより穿刺し、一定の切創を作製した。切創からの出血を15秒ご

とに濾紙に吸い取り、濾紙に血液が付着しなくなるまでの時間を出血時間とした。1匹のウサギにつき2箇所 of 切創を作製して出血時間を測定し、その平均を出血時間として用いた。なお、出血時間の測定はブラインド下で行った。

6. 統計学的解析

結果は各群8~9例の平均値±標準誤差で示した。各群間における比較にはTukey-Kramerの多重比較検定を用い、有意水準を5%未満とした。

[0035] <結果>

1. ADPで惹起される血小板凝集に対する作用

ADPで惹起される血小板凝集に対する作用を図1に示した。EPA-E単独投与では、最大凝集率に影響を与えず、凝集抑制率0%であった。クロピドグレル単独投与では最大凝集率が低下し、凝集抑制率は29%であり、対照群との間に統計学的有意差が認められた。EPA-Eとクロピドグレルの併用群では、凝集抑制率は45%であった。以上の結果から併用の効果が認められた。

[0036] 2. コラーゲンで惹起される血小板凝集に対する作用

コラーゲンで惹起される血小板凝集に対する作用を図2に示した。EPA-E単独投与では、最大凝集率が統計学的に有意に低下していた。凝集抑制率は29%であった。クロピドグレル単独投与では、統計学的有意差は認められなかった。凝集抑制率7%であった。一方、EPA-Eとクロピドグレルの併用では、著明な最大凝集率の低下が認められ、コラーゲン6 μ g/mLの惹起において、併用群の最大凝集率はいずれの単独投与群の最大凝集率よりも統計学的に有意に低値であった。凝集抑制率は76%であった。以上より、コラーゲンで惹起される血小板凝集に対して、EPA-Eとクロピドグレルの併用により相乗的な作用を発揮し、両薬剤を併用することで血小板凝集抑制作用が増強されることが示された。通常では効果が現れないクロピドグレルの低用量投与でもEPA-Eとの併用により、血小板凝集抑制効果が期待できる。

[0037] 3. 凝固学的パラメーターに対する作用

凝固学的パラメーターに対する作用を図3(A)および図3(B)に示した。EPA-E、クロピドグレルの単独投与および併用投与のいずれも、対照群と比べてPT(プロトロンビン時間)およびAPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)に統計学的に有意な変

化は認められなかった。

4. 出血時間に対する作用

出血時間に対する作用を図4に示した。EPA-E単独投与では、出血時間に影響しなかったのに対し、クロピドグレル単独投与では出血時間が統計学的に有意に延長した。両薬剤の併用投与では、クロピドグレル単独投与での出血時間に比べて統計学的に有意な延長が認められなかった。以上より、EPA-Eとクロピドグレルの併用によっても、出血時間の延長の副作用は少なく、安全に使用できることが示された。

[0038] 5. 血液学的パラメーターに対する作用

血液学的パラメーターに対する作用を表1に示した。EPA-E、クロピドグレルの単独投与および併用投与のいずれも、対照群と比べて白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値および血小板数に統計学的に有意な変化は認められなかった。

以上より、EPA-Eと硫酸クロピドグレルの併用が、EPA-E単独、あるいはクロピドグレル単独と比較して、血小板凝集を強力に抑制する一方で、出血時間に対しては有意な変化をもたらさないことが明らかとなった。このことから、EPA-Eと硫酸クロピドグレルを併用することで、血栓形成に対してもより強力な作用を発揮して、広く血栓もしくは塞栓に関連する疾患予防または治療に広く使用できる。とりわけ、コラーゲン凝集で惹起される血小板凝集に対して相乗的な抑制効果を発揮したことから、血管内皮細胞の障害によりコラーゲンが露出し、コラーゲンにより惹起される血小板の活性化もしくは凝集を伴う疾患あるいは病態に有効なことが示唆される。健常人より出血の危険性が高いが血小板凝集を抑制する必要がある疾患、例えば、血管再建術、外科的処置などによりメカニカルな要因によりの血管内皮細胞が障害されている疾患あるいは病態にも有効性が示唆される。硫酸クロピドグレルを通常用量より低く設定したい場合(例えば、クロピドグレルの副作用を低減する目的など)などの使用に適している。

[0039] [表1]

血液学的パラメーターに対するEPA-Eおよびクロピドグレルの作用

	対照群(N=8)	EPA-E群(N=9)	クロピドグレル群(N=9)	併用群(N=9)
白血球数($\times 10^2/\mu\text{L}$)	53.8 \pm 2.1	58.8 \pm 5.2	58.0 \pm 4.8	60.9 \pm 5.9
赤血球数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	570 \pm 29	563 \pm 10	584 \pm 17	574 \pm 15
血色素量(g/dL)	13.3 \pm 0.5	13.1 \pm 0.2	13.8 \pm 0.4	13.3 \pm 0.3
ヘマトクリット値(%)	38.0 \pm 1.6	37.3 \pm 0.6	39.3 \pm 1.2	38.4 \pm 0.9
血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	36.2 \pm 2.5	30.4 \pm 1.2	38.0 \pm 2.3	33.8 \pm 1.6

各群間に有意差が認められた($p < 0.05$)

[0040] 常法に従い、硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルの配合剤を製造する。

[表2]

<製剤例1 (軟カプセル剤) >

成分	組成
イコサペント酸エチル	300mg
硫酸クロピドグレル	12.5mg
ゼラチン	170mg
D-ソルビトール	25mg
濃グリセリン	25mg
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

上記表2の組成の濃グリセリン、硫酸クロピドグレルおよび精製水を加えて攪拌し、水酸化ナトリウムを用いてpHを7付近に調整する。この液にゼラチンおよびD-ソルビトールを添加し60°Cに加温・攪拌して溶解させる。この溶解液を減圧脱泡した後、精製水で粘度を調整して軟カプセル剤皮用液を得る。この軟カプセル剤皮用液と、イコサペント酸エチルを用いて、1カプセルあたりイコサペント酸エチルとして300mg、クロピドグレルとして12.5mg含有する軟カプセルを得る。

同様に、イコサペント酸エチル300mgおよび硫酸クロピドグレル7.2mgを用いて、1カプセルあたりイコサペント酸エチルとして300mg、クロピドグレルとして5.6mg含有する軟カプセルを得る。

[表3]

<製剤例2 (軟カプセル剤)>

成 分		組 成
A	イコサペント酸エチル	300mg
	硫酸クロピドグレル	12.5mg
B	ゼラチン	170mg
	D-ソルビトール	25mg
	濃グリセリン	25mg
	精製水	適量

上記表3のBの組成の濃グリセリンに水を加え、さらに、ゼラチンおよびD-ソルビトールを添加し60°Cに加温・攪拌して溶解させる。この溶解液を減圧脱泡した後、精製水で粘度を調整して軟カプセル剤皮用液を得る。上記Aの組成のイコサペント酸エチルに微粉碎した硫酸クロピドグレルを混合して均一に分散し、軟カプセル内容液を得る。これらの軟カプセル剤皮用液および軟カプセル内容液を用いて、1カプセルあたりイコサペント酸エチルとして300mg、クロピドグレルとして12.5mg含有する軟カプセルを得る。

[表4]

<製剤例 3 (液剤) >

成分		組成
A	イコサペント酸エチル	1 8 0 0 m g
	オレンジ油	8 1 m g
B	硫酸クロピドグレル	9 7 . 9 m g
	ポリオキシエチレン (1 0 5) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	1 4 4 m g
	トレハロース	1 3 5 0 m g
	アスコルビン酸ステアレート	1 . 8 m g
	エリスルビン酸ナトリウム	1 1 7 m g
C	水酸化ナトリウム	適量
	精製水	適量
計		9 g

上記表4のBの組成の各成分に精製水を加えて溶解し、水酸化ナトリウムでpHを7付近に調整する。この液にAの各成分を加え、減圧下、高速で攪拌して得られる乳化液を、アルミラミネートフィルム製スティック包装に9gずつ分注し、包装内部を窒素置換して密封し、1包あたりイコサペント酸エチルとして1800mg、クロピドグレルとして75mgを含有する液剤を得る。

[表5]

<製剤例4（ゼリー剤）>

成分		組成
A	イコサペント酸エチル	1 8 0 0 m g
	オレンジ油	8 1 m g
B	硫酸クロピドグレル	9 7 . 9 m g
	ポリオキシエチレン（1 0 5）ポリオキシプロピレン（5）グリコール	1 4 4 m g
	トレハロース	1 3 5 0 m g
	アスコルビン酸ステアレート	1 . 8 m g
	エリソルビン酸ナトリウム	1 1 7 m g
	プルラン	2 7 0 m g
C	カラギーナン	3 7 . 8 m g
	カロブビーンガム	2 2 . 5 m g
	濃グリセリン	6 7 5 m g
D	水酸化ナトリウム	適量
	精製水	適量
計		9 g

上記表5のBの組成の各成分に精製水を加えて溶解し、水酸化ナトリウムでpHを7付近に調整する。この液に組成Aの各成分を加え、減圧下、高速で攪拌して乳化液を得る。この乳化液を85℃に加温し、組成Cの各成分を混合攪拌して均一分散した液を加え、均一に練合する。この調製液を、アルミラミネートフィルム製スティック包装に9gずつ分注し、包装内部を窒素置換して密封した後、冷却固化し、1包あたりイコサペント酸エチルとして1800mg、クロピドグレルとして75mgを含有するゼリー剤を得る。

[表6]

＜製剤例 5（分包配合剤）＞

成 分	組 成
硫酸クロピドグレル	97.9mg
乳糖	147.1mg
コーンスターチ	25mg
結晶セルロース	80mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

上記表6の組成で1錠24mgの錠剤(クロピドグレルとして5mg含有)を製する。別に、イコサペント酸エチルとして20mgを含有する、直径約4mmのゼラチン皮膜を有するシームレスソフトカプセルを製する。クロピドグレル含有錠剤15錠と、イコサペント酸エチル含有シームレスソフトカプセル90カプセルを、アルミラミネートフィルム製スティック包装に入れ、包装内部を窒素置換して密封し、1包あたりイコサペント酸エチルとして1800mg、クロピドグレルとして75mgを含有する分包配合剤を得る。

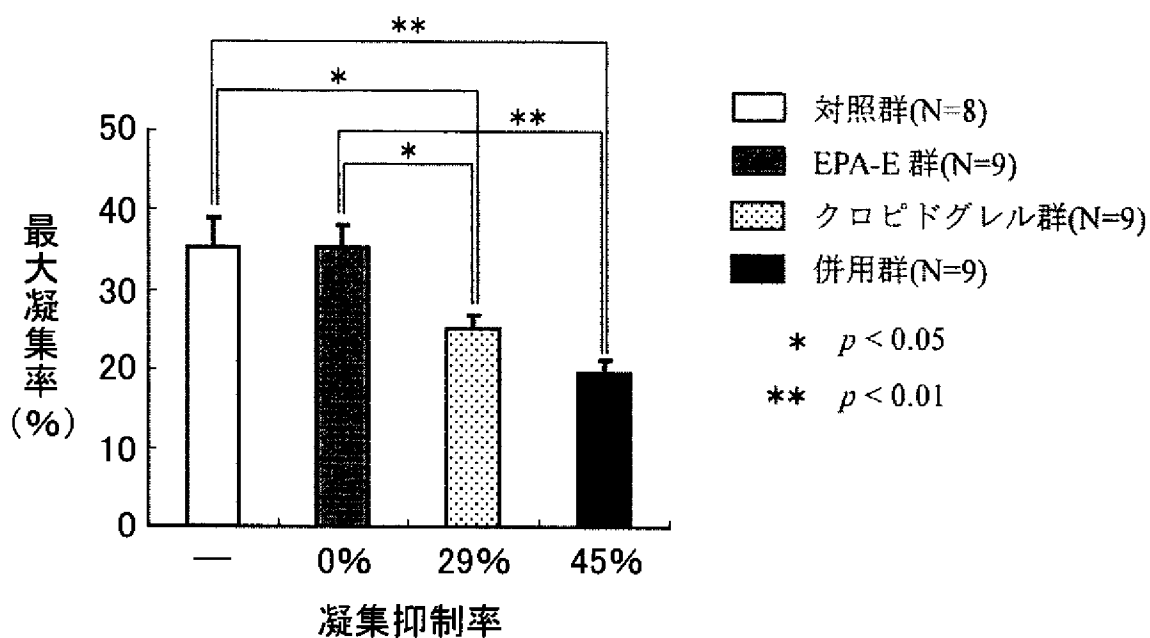
クロピドグレル含有錠剤10錠と、イコサペント酸エチル含有シームレスソフトカプセル135カプセルを、アルミラミネートフィルム製スティック包装に入れ、包装内部を窒素置換して密封し、1包あたりイコサペント酸エチルとして2700mg、クロピドグレルとして50mgを含有する分包配合剤を得る。

請求の範囲

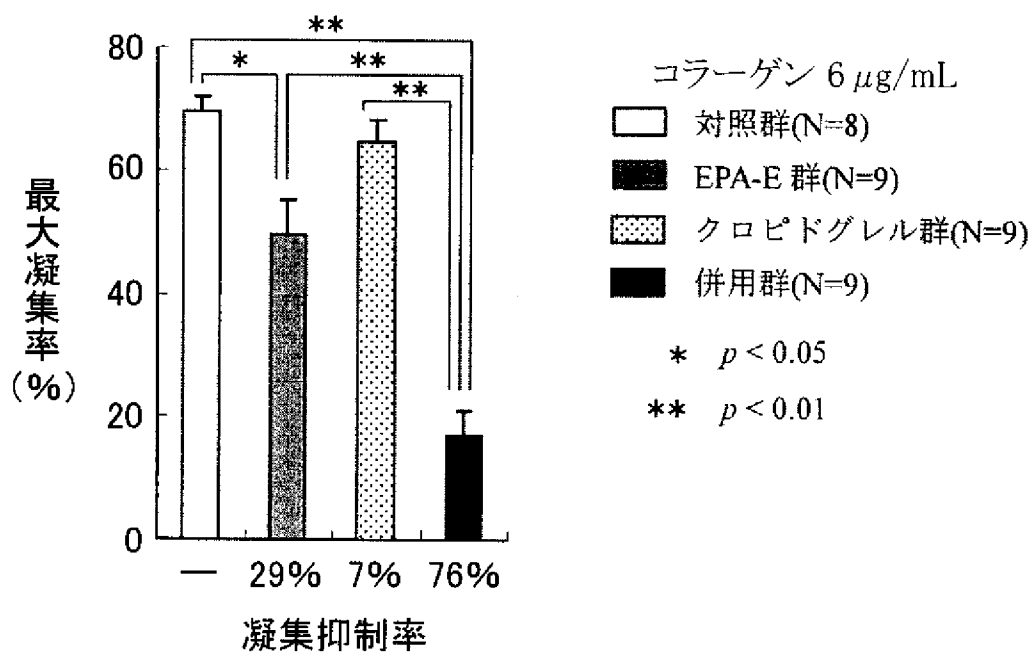
- [1] クロピドグレル、及びその製薬学上許容しうる塩からなる群から選ばれる少なくとも1つ、並びに、イコサペント酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを有効成分として併用する、血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態を持つ患者の血栓もしくは塞栓に関連する疾患の予防または治療用組成物。
- [2] 前記血管内皮細胞の障害が生じている疾患あるいは病態が、糖化蛋白(AGE)高値、糖尿病、高血糖、糖尿病合併症、糖尿病を伴う閉塞性動脈硬化症(ASO)、酸化LDL高値、酸化LDL高値を伴う高脂血症、炎症マーカー異常からなる群から選択される少なくとも一つを持つ疾患または病態である請求項1記載の予防または治療用組成物。
- [3] 前記患者が、出血の危険が危惧されるが血小板凝集を抑制する必要がある疾患または病態を持つ請求項1または2に記載の予防または治療用組成物。
- [4] 前記患者が、血管再建術施行後の患者である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の予防または治療用組成物。
- [5] 前記血栓もしくは塞栓に関連する疾患が、血栓症、塞栓症、心血管死、致死性心筋梗塞、突然心臓死、非致死性心筋梗塞、心筋梗塞の再発、安静狭心症、不安定狭心症、一過性虚血発作、鬱血性心不全、労作狭心症の新たな発症、狭心症の不安定化、虚血性心疾患、心血管再建術施行後の術後再狭窄、心血管再建術施行後不安定期に起こる心血管イベント、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、アテローム性動脈硬化の進展、脳卒中、脳卒中既往患者の脳卒中再発、虚血性脳血管障害後の再発、脳血管障害による意識障害または神経症状、脳梗塞、一過性脳虚血発作、くも膜下出血、脳血栓、脳塞栓、ラクナ梗塞、失神、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感、または、心筋梗塞症・脳卒中・虚血性脳血管障害・末梢動脈疾患・急性冠症候群・非ST上昇型急性冠症候群(不安定狭心症または非Q波心筋梗塞)における血栓性および／またはアテローム血栓性イベントからなる群から選択される少なくとも一つである請求項1ないし4のいずれか1項に記載の予防または治療用組成物。

- [6] 硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルエステルの配合剤である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の予防または治療用組成物。
- [7] イコサペント酸エチルエステルの有効成分として含有し、前記患者が硫酸クロピドグレルを投与される患者である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の予防または治療用組成物。
- [8] 硫酸クロピドグレルを有効成分として含有し、前記患者がイコサペント酸エチルエステルを投与される患者である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の予防または治療用組成物。

[図1]

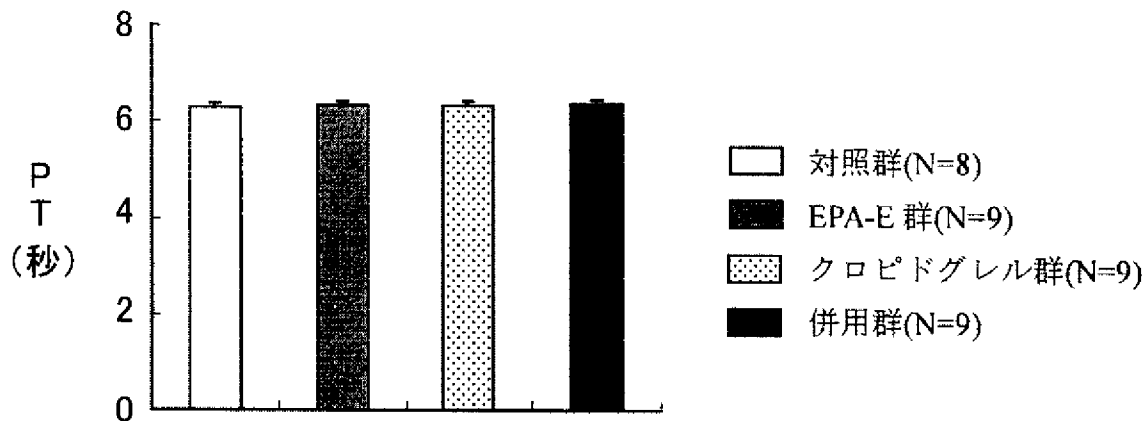


[図2]

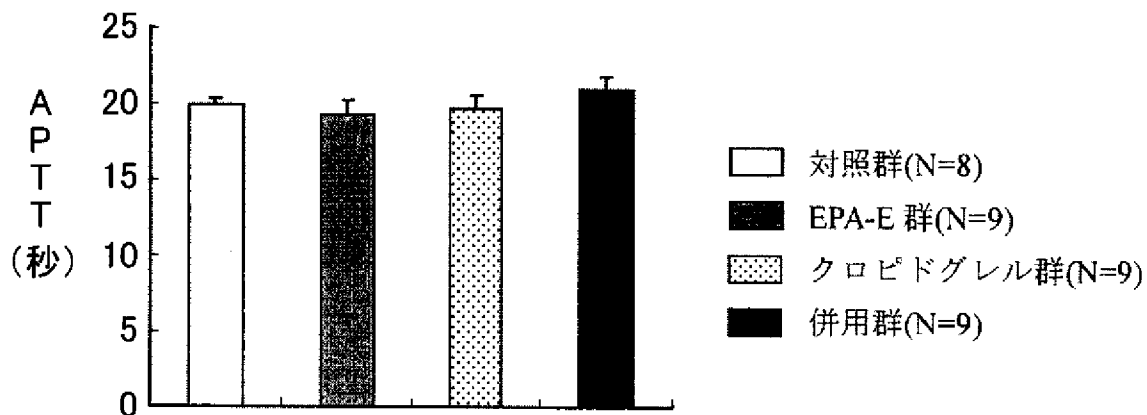


[図3]

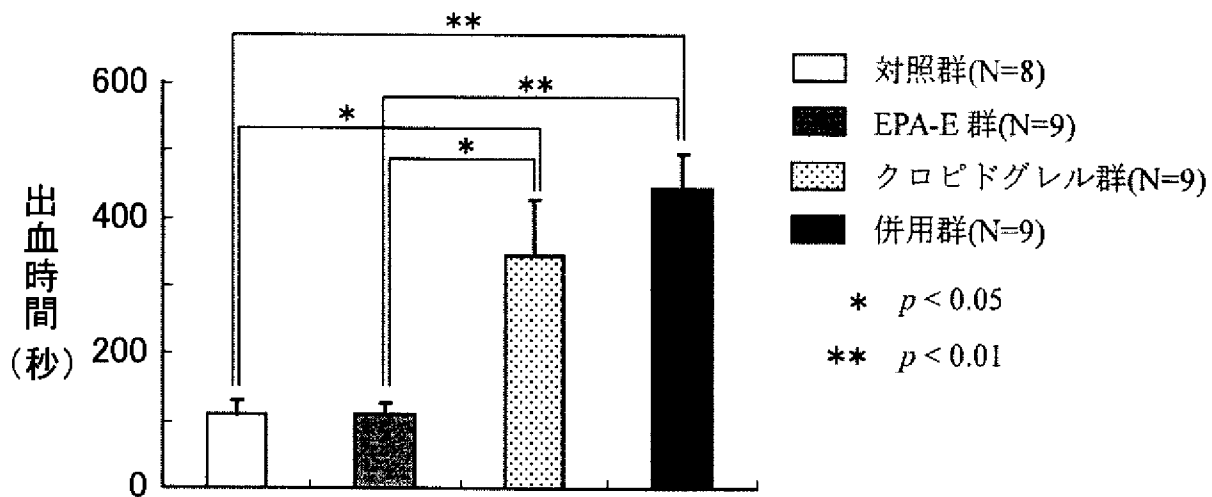
(A)



(B)



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/050554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/202(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P41/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/00-31/80, A61P3/00, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/02, A61P9/00, A61P9/10, A61P41/00, A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JMEDPLUS (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPLUS (JDream2)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Geiger.J, et al, "Specific Impairment of Human Platelet P2YAC ADP Receptor-Mediated Signaling by the Antiplatelet Drug Clopidogrel", Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1999, Vol.19, pages 2007-2011	1-8
Y	Iyakuhin Interview Form "Ko Kesshobanzai Plavix", 2006 June, (revised edition No.2), pages 1 to 60	1-8
Y	Sato.M, et al, "Effects of Highly Purified Ethyl All-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoate (EPA-E) on Rabbit Platelets", Biological & Pharmaceutical Bulletin, 1993, Vol.16, No.4, pages 362-367	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 March, 2008 (05.03.08)		Date of mailing of the international search report 18 March, 2008 (18.03.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/050554

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Yasuo IKEDA, "Junkankiyaku no Tsukaikata 2000 Sonota no Junkankiyaku no Tsukaikata Ko Kesshoban'yaku", Medicina, 2000, Vol.37, No.8, pages 1325 to 1328	1-8
Y	Kose YANAGISAWA et al., "Ethyl Icosapentate to Ticlopidine no Heiyo Toyo ni Okeru Shukketsu Jikan to Kesshoban Gyoshuno ni Oyobosu Eikyo", Clinical Report, 1992, Vol.26, No.7, pages 3193 to 3198	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/202(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P41/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/00-31/80, A61P3/00, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/02, A61P9/00, A61P9/10, A61P41/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Geiger. J, et al, "Specific Impairment of Human Platelet P2YAC ADP Receptor-Mediated Signaling by the Antiplatelet Drug Clopidogrel", Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1999, Vol.19, pages 2007-2011	1-8
Y	医薬品インタビューフォーム「抗血小板剤 プラビックス」, 2006年6月 (改訂第2版), pages 1-60	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.03.2008

国際調査報告の発送日

18.03.2008

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

3843

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Sato.M, et al, “Effects of Highly Purified Ethyl All-cis-5, 8, 11, 14, 17- icosapentaenoate (EPA-E) on Rabbit Platelets” , Biological & Pharmaceutical Bulletin, 1993, Vol.16, No. 4, pages 362-367	1-8
Y	池田 康夫, “循環器薬の使い方2000その他の循環器薬の使い方 抗血小板薬” , Medicina, 2000, Vol.37, No. 8, pages 1325-1328	1-8
Y	柳沢 厚生 他, “イコサペント酸エチルとチクロピジンの併用投与における出血時 間と血小板凝集能に及ぼす影響” , 基礎と臨床, 1992, Vol. 26, No. 7, pages 3193-3198	1-8