

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-531444

(P2014-531444A)

(43) 公表日 平成26年11月27日(2014.11.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/20	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-530912 (P2014-530912)  
 (86) (22) 出願日 平成24年9月14日 (2012. 9. 14)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年4月30日 (2014. 4. 30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/055644  
 (87) 国際公開番号 W02013/040507  
 (87) 国際公開日 平成25年3月21日 (2013. 3. 21)  
 (31) 優先権主張番号 61/535, 192  
 (32) 優先日 平成23年9月15日 (2011. 9. 15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/549, 907  
 (32) 優先日 平成23年10月21日 (2011. 10. 21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514064718  
 オムセラ・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08540, プリンストン, ステート・ロード707  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100075270  
 弁理士 小林 泰  
 (74) 代理人 100101373  
 弁理士 竹内 茂雄  
 (74) 代理人 100118902  
 弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するかまたは防止するための方法および組成物

(57) 【要約】

抗血小板療法、例えばクロピドグレルを用いた療法に耐性である被験体を同定する方法を提示する。該方法は、被験体の中鎖多価不飽和脂肪酸の長鎖多価不飽和脂肪酸への効率的変換者であるかどうかを決定することを含む。やはり提供するものは、中鎖多価不飽和脂肪酸の長鎖多価不飽和脂肪酸への効率的変換者である被験体において、抗血小板療法に対する耐性を治療する方法であって、オメガ - 3 長鎖多価不飽和脂肪酸を含む組成物の有効量を該被験体に補助的に投与することを含む、前記方法である。抗血小板療法の改善法であって、改善が、遊離酸型のオメガ - 3 長鎖多価不飽和脂肪酸を含む組成物の補助的投与を含む、前記改善法を提供する。少なくとも1つの抗血小板剤、および遊離酸型のオメガ - 3 長鎖多価不飽和脂肪酸を含む組成物を含む、オメガ - 3 長鎖多価不飽和脂肪酸を含む組成物を含む投薬型を提供する。

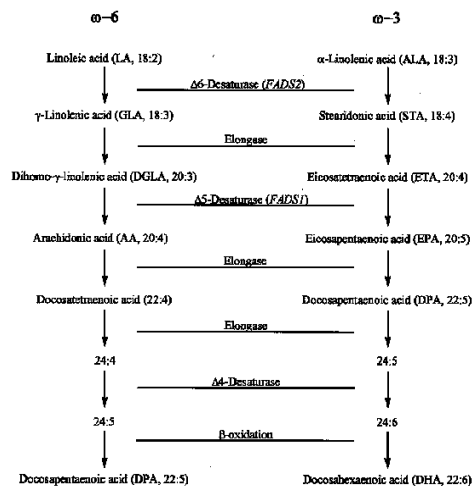


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

効率的変換者であり、そして抗血小板療法が臨床的に示される被験体において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するための方法であって：

オメガ - 3  $\text{lc-P U F A}$ を含む組成物（「オメガ - 3 組成物」）の有効量を該被験体に投与することを含む前記方法。

## 【請求項 2】

被験体が効率的変換者であるかどうかを決定する、その前の工程をさらに含む、請求項 1 の方法。 10

## 【請求項 3】

被験体が効率的変換者であるかどうかを決定することが、 $\text{F A D S 1}$ 、 $\text{F A D S 2}$ 、および  $\text{F A D S 3}$  からなる群より選択される、1 またはそれより多い遺伝子に関連する 1 またはそれより多い多型で、被験体の遺伝子型を決定することを含む、請求項 2 の方法。

## 【請求項 4】

被験体が効率的変換者であるかどうかを決定することが、被験体由来の試料において、アラキドン酸レベルを測定することを含む、請求項 2 の方法。

## 【請求項 5】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿中のアラキドン酸（ $\text{A A}$ ）濃度を少なくとも約 5 % 減少させるのに有効である、請求項 1 の方法。 20

## 【請求項 6】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿  $\text{A A}$  濃度を少なくとも約 10 % 減少させるのに有効である、請求項 5 の方法。

## 【請求項 7】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿  $\text{A A}$  濃度を少なくとも約 20 % 減少させるのに有効である、請求項 6 の方法。

## 【請求項 8】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約  $50 \mu\text{g} / \text{mL}$  減少させるのに有効である、請求項 1 の方法。 30

## 【請求項 9】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約  $75 \mu\text{g} / \text{mL}$  減少させるのに有効である、請求項 8 の方法。

## 【請求項 10】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿  $\text{E P A} / \text{A A}$  比を少なくとも約 0.25 に増加させるのに有効である、請求項 1 の方法。

## 【請求項 11】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿  $\text{E P A} / \text{A A}$  比を少なくとも約 0.50 に増加させるのに有効である、請求項 10 の方法。

## 【請求項 12】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿  $\text{E P A} / \text{A A}$  比を少なくとも約 0.65 に増加させるのに有効である、請求項 11 の方法。 40

## 【請求項 13】

オメガ - 3 組成物が  $\text{n - 3 F F A}$  組成物である、請求項 1 の方法。

## 【請求項 14】

オメガ - 3 組成物が  $\text{n - 3 F F A}$  組成物である、請求項 12 の方法。

## 【請求項 15】

$\text{n - 3 F F A}$  組成物が少なくとも 50 % ( $\text{a} / \text{a}$ ) の  $\text{E P A}$  を含む、請求項 13 の方法。

## 【請求項 16】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 15 % ( a / a ) の D H A をさらに含む、請求項 15 の方法。

【請求項 17】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 2 . 5 % ( a / a ) の D P A をさらに含む、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

オメガ - 3 組成物の量が 4 g / 日を超えない、請求項 1 の方法。

【請求項 19】

オメガ - 3 組成物の量が 2 g / 日を超えない、請求項 18 の方法。

【請求項 20】

オメガ - 3 組成物が n - 3 F F A 組成物である、請求項 19 の方法。

【請求項 21】

必要な被験体に抗血小板療法を提供する方法であって：

( a ) 被験体が効率的変換者であるかどうかを決定し；そして

( b ) 効率的変換者と決定された被験体において、( i ) 有効量のオメガ - 3 組成物、および ( i i ) 有効量の抗血小板剤を補助的に投与することを含む、前記方法。

【請求項 22】

必要な被験体に抗血小板療法を提供する方法であって、改善が：

( a ) 被験体が効率的変換者であるかどうかを決定し；そして

( b ) m c - P U F A の l c - P U F A への効率的変換者と決定された被験体において、有効量のオメガ - 3 組成物を補助的に投与することを含む、前記方法。

【請求項 23】

被験体が効率的変換者であるかどうかを決定することが、F A D S 1、F A D S 2、および F A D S 3 からなる群より選択される、1 またはそれより多い遺伝子に関連する 1 またはそれより多い多型で、被験体の遺伝子型を決定することを含む、請求項 21 の方法。

【請求項 24】

被験体が効率的変換者であるかどうかを決定することが、被験体由来の試料において、アラキドン酸レベルを測定することを含む、請求項 21 の方法。

【請求項 25】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿中のアラキドン酸 ( A A ) 濃度を少なくとも約 5 % 減少させるのに有効である、請求項 21 の方法。

【請求項 26】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿 A A 濃度を少なくとも約 10 % 減少させるのに有効である、請求項 25 の方法。

【請求項 27】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿 A A 濃度を少なくとも約 20 % 減少させるのに有効である、請求項 26 の方法。

【請求項 28】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約 50  $\mu$  g / m L 減少させるのに有効である、請求項 21 の方法。

【請求項 29】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約 75  $\mu$  g / m L 減少させるのに有効である、請求項 28 の方法。

【請求項 30】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿 E P A / A A 比を少なくとも約 0 . 25 に増加させるのに有効である、請求項 21 の方法。

【請求項 31】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿 E P A / A A 比を少なくとも約 0 . 50 に増加させるの

10

20

30

40

50

に有効である、請求項 10 の方法。

【請求項 32】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿 EPA / AA 比を少なくとも約 0.65 に増加させるのに有効である、請求項 31 の方法。

【請求項 33】

オメガ - 3 組成物が n - 3 FFA 組成物である、請求項 21 の方法。

【請求項 34】

オメガ - 3 組成物が n - 3 FFA 組成物である、請求項 22 の方法。

【請求項 35】

n - 3 FFA 組成物が少なくとも 50% (a/a) の EPA を含む、請求項 33 の方法。 10

【請求項 36】

n - 3 FFA 組成物が少なくとも 15% (a/a) の DHA をさらに含む、請求項 35 の方法。

【請求項 37】

n - 3 FFA 組成物が少なくとも 2.5% (a/a) の DPA をさらに含む、請求項 36 の方法。

【請求項 38】

オメガ - 3 組成物の量が 4 g / 日を超えない、請求項 21 の方法。

【請求項 39】

オメガ - 3 組成物の量が 2 g / 日を超えない、請求項 38 の方法。 20

【請求項 40】

抗血小板剤がクロピドグレル二硫酸塩およびアスピリンからなる群より選択される、請求項 21 の方法。

【請求項 41】

抗血小板剤がクロピドグレル二硫酸塩である、請求項 40 の方法。

【請求項 42】

患者を抗血小板剤で治療する方法であって：

(a) 療法的に有効な量の血小板凝集阻害剤を投与し；そして

(b) 有効量の n - 3 FFA 組成物を補助的に投与する 30

ことを含む、前記方法。

【請求項 43】

患者を抗血小板剤で治療する方法であって、改善が：

有効量の n - 3 FFA 組成物を補助的に投与する

ことを含む、前記方法。

【請求項 44】

n - 3 FFA 組成物の量が、血漿中のアラキドン酸 (AA) 濃度を少なくとも約 5% 減少させるのに有効である、請求項 42 の方法。

【請求項 45】

n - 3 FFA 組成物の量が、血漿 AA 濃度を少なくとも約 10% 減少させるのに有効である、請求項 44 の方法。 40

【請求項 46】

n - 3 FFA 組成物の量が、血漿 AA 濃度を少なくとも約 20% 減少させるのに有効である、請求項 45 の方法。

【請求項 47】

n - 3 FFA 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約 25 μg / mL 減少させるのに有効である、請求項 42 の方法。

【請求項 48】

n - 3 FFA 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約 50 μg / mL 減少させるのに有効である、請求項 47 の方法。 50

- 【請求項 49】  
n - 3 FFA 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約 75  $\mu$ g / mL 減少させるのに有効である、請求項 48 の方法。
- 【請求項 50】  
n - 3 FFA 組成物の量が、血漿 EPA / AA 比を少なくとも約 0.25 に増加させるのに有効である、請求項 42 の方法。
- 【請求項 51】  
n - 3 FFA 組成物の量が、血漿 EPA / AA 比を少なくとも約 0.50 に増加させるのに有効である、請求項 50 の方法。
- 【請求項 52】 10  
n - 3 FFA 組成物の量が、血漿 EPA / AA 比を少なくとも約 0.65 に増加させるのに有効である、請求項 51 の方法。
- 【請求項 53】  
n - 3 FFA 組成物が少なくとも 50% (a/a) の EPA を含む、請求項 42 の方法。
- 【請求項 54】  
n - 3 FFA 組成物が少なくとも 15% (a/a) の DHA をさらに含む、請求項 53 の方法。
- 【請求項 55】 20  
n - 3 FFA 組成物が少なくとも 2.5% (a/a) の DPA をさらに含む、請求項 36 の方法。
- 【請求項 56】  
n - 3 FFA 組成物が、約 55% の DPA (a/a)、約 20% の DHA (a/a)、および約 5% (a/a) の DPA を含む、請求項 42 または請求項 43 の方法。
- 【請求項 57】  
n - 3 FFA 組成物の量が 4 g / 日を超えない、請求項 42 の方法。
- 【請求項 58】  
n - 3 FFA 組成物の量が 2 g / 日を超えない、請求項 57 の方法。
- 【請求項 59】 30  
抗血小板剤が、クロピドグレル二硫酸塩およびアスピリンからなる群より選択される、請求項 42 の方法。
- 【請求項 60】  
抗血小板剤がクロピドグレル二硫酸塩である、請求項 59 の方法。
- 【請求項 61】  
オメガ - 3 組成物；および  
抗血小板剤  
を含む単位投薬型であって、オメガ - 3 組成物がカプセル内に含有され、そして抗血小板剤が前記カプセル外部上にコーティングされている、前記投薬型。
- 【請求項 62】 40  
抗血小板剤が、クロピドグレル二硫酸塩またはアスピリンである、請求項 61 の単位投薬型。
- 【請求項 63】  
抗血小板剤がクロピドグレル二硫酸塩である、請求項 62 の単位投薬型。
- 【請求項 64】  
オメガ - 3 組成物の少なくとも 0.5 g が被包されている、請求項 61 の単位投薬型。
- 【請求項 65】  
オメガ - 3 組成物の少なくとも 1 g が被包されている、請求項 64 の単位投薬型。
- 【請求項 66】  
オメガ - 3 組成物が n - 3 FFA 組成物である、請求項 61 の単位投薬型。
- 【請求項 67】 50

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 5 0 % ( a / a ) の E P A を含む、請求項 6 6 の単位投薬型。

【請求項 6 8】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 1 5 % ( a / a ) の D H A をさらに含む、請求項 6 7 の単位投薬型。

【請求項 6 9】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 2 . 5 % ( a / a ) の D P A をさらに含む、請求項 6 8 の単位投薬型。

【請求項 7 0】

カプセルがブタ ( p o r c i n e ) A 型軟ゼラチンカプセルである、請求項 6 6 の単位投薬型。 10

【請求項 7 1】

カプセルが、ゼラチンの間に介在するコーティングおよび抗血小板剤を含むコーティングをさらに含む、請求項 7 0 の単位投薬型。

【請求項 7 2】

介在するコーティングが、*in vitro* で、水性媒体中、3 7 で少なくとも 3 0 分間、n - 3 F F A 組成物の放出を遅延させることができる、請求項 7 1 の単位投薬型。

【請求項 7 3】

介在するコーティングが、中性ポリ ( エチルアクリレート - メチルメタクリレート ) ポリマーである、請求項 7 1 の単位投薬型。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1 . 関連出願に対するクロスリファレンス

[0001]本出願は、3 5 U . S . C . § 1 1 9 ( e ) のもとに、2 0 1 1 年 9 月 1 5 日出願の米国仮出願第 6 1 / 5 3 5 , 1 9 2 号および 2 0 1 1 年 1 0 月 2 1 日出願の第 6 1 / 5 4 9 , 9 0 7 号の優先権を請求し、これらの両文献の内容は、その全体が本明細書に援用される。

【発明の概要】 30

【0002】

2 . 背景

[0002]クロピドグレル二硫酸塩 ( P l a v i x ( 登録商標 ) ) は、心臓発作、脳卒中、末梢動脈疾患または急性冠動脈症候群の病歴がある患者において、致死性または非致死性心臓発作または脳卒中に対して保護するために投与される血小板凝集阻害剤である。広範に使用され、そして臨床的な利点があるにもかかわらず、クロピドグレルに対する血小板反応には、有意な個体変動性が観察されてきている。S e r e b r u a n y ら , 2 0 0 5 , J . A m . C o l l . C a r d i o l . 4 5 ( 2 ) : 2 4 6 - 2 5 1 . 4 % ~ 3 0 % の患者が「クロピドグレル耐性」を示すと概算されており、すなわち慣用的な用量のクロピドグレルで治療した際、これらの患者は適切な抗血小板反応を示さない。N g u y e n ら , 2 0 0 5 , J . A m . C o l l . C a r d i o l . 4 5 ( 8 ) : 1 1 5 7 - 6 4 . クロピドグレル耐性は、特定のサブセットの患者において、再発性の心臓血管事象のリスクを増加させることが見出されてきている。N g u y e n ら , 2 0 0 5 , J A m . C o l l . C a r d i o l . 4 5 ( 8 ) : 1 1 5 7 - 6 4 ; M a t e t z k y ら , 2 0 0 4 , C i r c u l a t i o n 1 0 9 : 3 1 7 1 - 7 5 . 40

【0003】

[0003]肝臓チトクロム P 4 5 0 アイソザイム C Y P 2 C 1 9 をコードする遺伝子における多型は、健康な被験体において、そして冠動脈疾患を有する患者または心臓介入を経験している患者において、クロピドグレルに対する血小板反応減少と関連することが見出さ 50

れてきている。Hulotら, 2006, Blood 108(7):2244-47; Schullinderら, 2009, JAMA 302(8):849-858。2C19遺伝子における機能喪失型多型は、クロピドグレルの活性代謝産物への変換減少およびより劣った心臓血管アウトカムと関連する。Schullinderら, 2009, JAMA 302(8):849-858; Pettersenら, 2011, Thrombosis J. 9:4-11。CYP2C19における遺伝子変換は、クロピドグレル療法に対する臨床反応の非常に重要な予測因子である、説得力がある証拠があるため、FDAはPlavix(登録商標)は、代謝が劣った患者においては有効性減少を示しうると警告を発している。

#### 【0004】

[0004] Gladdingらに対する米国特許公報第2011/0045481号および第2011/0060532号は、CYP2C19多型を分析することによって、抗血小板療法に対する被験体の反応を予測するかまたは決定するための方法、および血小板凝集に関連する疾患のための治療措置または介入に対する患者の適切性を決定する方法を記載している。産学連携基金延世大学に対する米国特許公報第2011/0159479号は、CYP2C19における多型を検出することによって、クロピドグレルに対するヒト被験体の耐性を予測するための方法を記載する。

#### 【0005】

[0005]にもかかわらず、1つの研究が、CYP2C19\*2多型を持たない患者の22%が耐性である一方、該多型を持つ患者の約50%が反応者であることを見出したように、CYP遺伝子における多型は、クロピドグレル耐性に寄与する唯一の因子ではない。Pettersenら, 2011, Thrombosis J. 9:4-11。

#### 【0006】

[0006]したがって、特に耐性被験体において、抗血小板療法の有効性を増加させる、血小板凝集阻害(「抗血小板療法」)(例えばクロピドグレルでの療法およびアスピリンでの療法)を必要とする患者を治療するための組成物および方法に対する必要性がある。

#### 【0007】

##### 3. 要約

[0007]本発明者らは、アラキドン酸(「AA」)の血漿レベル上昇が抗血小板療法に対して耐性である患者サブセットにおいて、抗血小板療法に対する耐性と関連し;特定のこうした患者におけるAAレベル上昇が、中鎖多価不飽和脂肪酸(「mc-PUFA」)の長鎖多価不飽和脂肪酸(「lc-PUFA」)への変換能増進に寄与することができ;そしてこうした効率的変換者における抗血小板療法に対する耐性は、オメガ-3 lc-PUFAが豊富な組成物での治療によって、治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止することができることを発見した。効率的変換者は、以下により詳細に記載するように、効率的変換者ではない被験体よりも、食餌中鎖脂肪酸から長鎖多価不飽和脂肪酸産物をより効率的に産生する被験体である。

#### 【0008】

[0008]本発明者らは、遊離酸型でオメガ-3 lc-PUFAを含む組成物(「n-3 FFA組成物」)が、AA血漿レベルを減少させる際に予期せぬ強度を提供することをさらに発見した。この例外的な強度によって、こうしたn-3 FFA組成物を臨床的に適切な用量で用いて、効率的変換者において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するかまたは防止することが可能となる。また、高い強度によって、こうしたn-3 FFA組成物を、上昇した血漿AAレベルを有するものおよび平均AA血漿レベルを有するものの両方の効率的変換者でない患者における、抗血小板療法に対する補助剤として、同じまたは減少した投薬量で投与して、n-3 FFA組成物の強力なAA低下効果により、ほぼすべてのこうした患者において、抗血小板療法の有効性を改善することができる。

#### 【0009】

[0009]したがって、第一の側面において、効率的変換者であり、そして抗血小板療法が

10

20

30

40

50

臨床的に示される被験体において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するための方法を提示する。該方法は、オメガ - 3 l c - P U F A を含む組成物（「オメガ - 3 組成物」）の有効量を該被験体に投与する工程を含む。特定の態様において、方法は、被験体が効率的変換者であるかどうかを決定する、その前の工程をさらに含む。

【 0 0 1 0 】

[0010]特定の態様において、被験体が効率的変換者であるかどうかを決定する工程は、F A D S 1、F A D S 2、およびF A D S 3からなる群より選択される、1またはそれより多い遺伝子に関連する1またはそれより多い多型で、被験体の遺伝子型を決定する工程を含む。多様な態様において、被験体が効率的変換者であるかどうかを決定する工程は、被験体由来の試料において、アラキドン酸レベルを測定する工程を含む。

10

【 0 0 1 1 】

[0011]典型的な態様において、オメガ - 3 組成物の量は、血漿中のアラキドン酸（A A）濃度を少なくとも約5%減少させるのに有効である。特定の態様において、オメガ - 3 組成物の量は、血漿A A濃度を少なくとも約10%減少させるのに有効である。一連の態様において、オメガ - 3 組成物の量は、血漿A A濃度を少なくとも約20%減少させるのに有効である。

【 0 0 1 2 】

[0012]多様な態様において、オメガ - 3 組成物の量は、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約50 $\mu$ g / mL、さらに少なくとも約75 $\mu$ g / mL減少させるのに有効である。

20

【 0 0 1 3 】

[0013]多様な態様において、オメガ - 3 組成物の量は、血漿E P A / A A比を少なくとも約0.25に増加させるのに有効であり、そしていくつかの態様において、血漿E P A / A A比を少なくとも約0.50に、さらに少なくとも約0.65に増加させるのに有効である。

【 0 0 1 4 】

[0014]特定の態様において、多価不飽和脂肪酸は、遊離酸型の組成物（「n - 3 F F A 組成物」）で存在する。多様な態様において、n - 3 F F A 組成物は、組成物中の総脂肪酸のG Cクロマトグラム上の面積で、少なくとも50%のE P Aを含む（「50%（a / a）」）。多様な態様において、n - 3 F F A 組成物は、少なくとも15%（a / a）のD H Aをさらに含む。さらにさらなる態様において、n - 3 F F A 組成物は、少なくとも2.5%（a / a）のD P Aをさらに含む。

30

【 0 0 1 5 】

[0015]特定される態様において、オメガ - 3 組成物の量は4 g / 日を超えない。特定の態様において、オメガ - 3 組成物の量は2 g / 日を超えない。

【 0 0 1 6 】

[0016]別の側面において、必要な被験体に抗血小板療法を提供するための方法を提示する。該方法は、（a）被験体が効率的変換者であるかどうかを決定し；そして（b）効率的変換者と決定された被験体において、（i）有効量のオメガ - 3 組成物、および（i i）有効量の抗血小板剤を補助的に投与する工程を含む。

40

【 0 0 1 7 】

[0017]関連する側面において、必要な被験体に抗血小板療法を提供する改善法であって、改善が：（a）被験体が効率的変換者であるかどうかを決定し；そして（b）m c - P U F A のl c - P U F A への効率的変換者と決定された被験体において、有効量のオメガ - 3 組成物を補助的に投与する工程を含む、前記方法を提供する。

【 0 0 1 8 】

[0018]これらの方法の多様な態様において、被験体が効率的変換者であるかどうかを決定する工程は、F A D S 1、F A D S 2、およびF A D S 3からなる群より選択される、1またはそれより多い遺伝子に関連する1またはそれより多い多型で、被験体の遺伝子型を決定する工程を含む。特定の態様において、被験体が効率的変換者であるかどうかを決

50



定する工程は、被験体由来の試料において、アラキドン酸レベルを測定する工程を含む。

【0019】

[0019]これらの方法の態様には、オメガ - 3 組成物の量が、血漿中のアラキドン酸 ( A A ) 濃度を少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、そして少なくとも約 20 % 減少させるのに有効であるものが含まれる。特定の態様において、オメガ - 3 組成物の量は、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約 50  $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、さらに少なくとも約 75  $\mu\text{g} / \text{mL}$  減少させるのに有効である。多様な態様において、オメガ - 3 組成物の量は、血漿 EPA / AA 比を少なくとも約 0.25 に、少なくとも約 0.50 に、さらに少なくとも約 0.65 に増加させるのに有効である。

【0020】

[0020]現在好ましい態様において、オメガ - 3 組成物は n - 3 FFA 組成物である。特定の態様において、n - 3 FFA 組成物は少なくとも 50 % ( a / a ) の EPA を含む。特定の態様において、n - 3 FFA 組成物は少なくとも 15 % ( a / a ) の DHA をさらに含む。特定の態様において、n - 3 FFA 組成物は少なくとも 2.5 % ( a / a ) の DPA をさらに含む。

【0021】

[0021]これらの方法の態様において、オメガ - 3 組成物の量は 4 g / 日を超えない。特定の態様において、オメガ - 3 組成物の量は 2 g / 日を超えない。

【0022】

[0022]特定の態様において、抗血小板剤は、クロピドグレル二硫酸塩またはアスピリン、あるいはその組み合わせである。特定の態様において、抗血小板剤はクロピドグレル二硫酸塩である。

【0023】

[0023]別の側面において、患者を抗血小板剤で治療するための方法を提示する。該方法は、( a ) 療法的に有効な量の血小板凝集阻害剤を投与し；そして ( b ) 有効量の n - 3 FFA 組成物を補助的に投与する工程を含む。関連する側面において、抗血小板療法で患者を治療する改善法であって、改善が、有効量の n - 3 FFA 組成物を補助的に投与する工程を含む、前記改善法を提供する。

【0024】

[0024]特定の態様において、n - 3 FFA 組成物の量は、血漿中のアラキドン酸 ( A A ) 濃度を少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、さらに少なくとも約 25 % 減少させるのに有効である。

【0025】

[0025]多様な態様において、n - 3 FFA 組成物の量は、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約 10  $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、少なくとも約 15  $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、少なくとも約 20  $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、そして少なくとも約 25  $\mu\text{g} / \text{mL}$  減少させるのに有効である。特定の態様において、n - 3 FFA 組成物の量は、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも約 50  $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、さらに少なくとも約 75  $\mu\text{g} / \text{mL}$  減少させるのに有効である。

【0026】

[0026]特定の態様において、n - 3 FFA 組成物の量は、血漿 EPA / AA 比を少なくとも約 0.25、少なくとも約 0.50、さらに少なくとも約 0.65 に増加させるのに有効である。

【0027】

[0027]現在好ましい態様において、n - 3 FFA 組成物は少なくとも 50 % ( a / a ) の EPA を含む。特定の態様において、n - 3 FFA 組成物は少なくとも 15 % ( a / a ) の DHA をさらに含む。特定の態様において、n - 3 FFA 組成物は少なくとも 2.5 % ( a / a ) の DPA をさらに含む。特定の態様において、n - 3 FFA 組成物が、約 55 % の EPA ( a / a )、約 20 % の DHA % ( a / a )、および約 5 % ( a / a ) の DPA を含む。

【0028】

10

20

30

40

50

[0028]いくつかの態様において、方法は、4 g /日を超えない n - 3 F F A 組成物を投与する工程を含む。いくつかの態様において、2 g /日を超えない量が投与される。

【 0 0 2 9 】

[0029]典型的な態様において、抗血小板剤は、クロピドグレル二硫酸塩およびアスピリンからなる群より選択され、そして特定の態様において、抗血小板剤はクロピドグレル二硫酸塩である。

【 0 0 3 0 】

[0030]さらなる側面において、単位投薬型が提示される。単位投薬型は、オメガ - 3 組成物および抗血小板剤の両方を含む。典型的な態様において、オメガ - 3 組成物はカプセル内に含有され、そして抗血小板剤は前記カプセル外部上にコーティングされている。

10

【 0 0 3 1 】

[0031]典型的な態様において、抗血小板剤は、クロピドグレル二硫酸塩またはアスピリンである。特定の態様において、抗血小板剤はクロピドグレル二硫酸塩である。

【 0 0 3 2 】

[0032]多様な態様において、オメガ - 3 組成物の少なくとも 0 . 5 g は、単位投薬型中に被包されている。特定の態様において、オメガ - 3 組成物の少なくとも 1 g が被包されている。

【 0 0 3 3 】

[0033]現在好ましい態様において、単位投薬型中に被包されるオメガ - 3 組成物は n - 3 F F A 組成物である。典型的な態様において、n - 3 F F A 組成物は少なくとも 5 0 % ( a / a ) の E P A を含む。特定の態様において、n - 3 F F A 組成物は少なくとも 1 5 % ( a / a ) の E P A をさらに含む。特定の態様において、n - 3 F F A 組成物は少なくとも 2 . 5 % ( a / a ) の D P A をさらに含む。

20

【 0 0 3 4 】

[0034]多様な態様において、そして特に、オメガ - 3 組成物が n - 3 F F A 組成物である態様において、単位投薬型のカプセルはブタ ( p o r c i n e ) A 型軟ゼラチンカプセルである。

【 0 0 3 5 】

[0035]特定の態様において、カプセルは、ゼラチンの間に介在するコーティングをさらに含み、そしてコーティングは抗血小板剤を含む。典型的なこうした態様において、介在するコーティングは、i n v i t r o で、水性媒体中、3 7 °C で少なくとも 3 0 分間、n - 3 F F A 組成物の放出を遅延させることができる。特定の態様において、介在するコーティングは、中性ポリ ( エチルアクリレート - メチルメタクリレート ) ポリマーである。

30

【 0 0 3 6 】

[0036]開示の特徴および利点は、付随する図、およびその態様の以下の詳細な説明からさらに明らかとなるであろう。

【 0 0 3 7 】

4 . 図の簡単な説明

【 図面の簡単な説明 】

40

【 0 0 3 8 】

【 図 1 】 [0037] 図 1 は、ヒト体内での、食餌脂肪酸、リノール酸 ( オメガ - 6 脂肪酸 ) および α - リノレン酸 ( オメガ - 3 脂肪酸 ) の長鎖多価不飽和脂肪酸 ( 「 l c - P U F A 」 ) への変換の既知の代謝経路を示す。

【 図 2 】 [0038] 図 2 は、実施例 2 にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定する S N P での遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、( A ) ベースライン ( μ g / m L )、および ( B ) n - 3 F F A 組成物 ( 本明細書において以下に定義する ) での治療の第 1 5 日 ( ベースラインからの変化パーセント ) での、アラキドン酸 ( A A ) 血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異

50

常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

【図3】[0038]図3は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3 FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

10

【図4】[0038]図4は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3 FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

20

【図5】[0038]図5は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3 FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

30

【図6】[0038]図6は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3 FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

40

【図7】[0038]図7は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3 FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

【図8】[0038]図8は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu$

50

g / m L )、および ( B ) n - 3 F F A 組成物 ( 本明細書において以下に定義する ) での治療の第 1 5 日 ( ベースラインからの変化パーセント ) での、アラキドン酸 ( A A ) 血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア 1 は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; スコア 3 は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; そしてスコア 2 はヘテロ接合体を示す。

【図 9】 [0038] 図 9 は、実施例 2 にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定する S N P での遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、 ( A ) ベースライン (  $\mu$  g / m L )、および ( B ) n - 3 F F A 組成物 ( 本明細書において以下に定義する ) での治療の第 1 5 日 ( ベースラインからの変化パーセント ) での、アラキドン酸 ( A A ) 血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア 1 は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; スコア 3 は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; そしてスコア 2 はヘテロ接合体を示す。

【図 1 0】 [0038] 図 1 0 は、実施例 2 にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定する S N P での遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、 ( A ) ベースライン (  $\mu$  g / m L )、および ( B ) n - 3 F F A 組成物 ( 本明細書において以下に定義する ) での治療の第 1 5 日 ( ベースラインからの変化パーセント ) での、アラキドン酸 ( A A ) 血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア 1 は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; スコア 3 は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; そしてスコア 2 はヘテロ接合体を示す。

【図 1 1】 [0038] 図 1 1 は、実施例 2 にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定する S N P での遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、 ( A ) ベースライン (  $\mu$  g / m L )、および ( B ) n - 3 F F A 組成物 ( 本明細書において以下に定義する ) での治療の第 1 5 日 ( ベースラインからの変化パーセント ) での、アラキドン酸 ( A A ) 血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア 1 は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; スコア 3 は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; そしてスコア 2 はヘテロ接合体を示す。

【図 1 2】 [0038] 図 1 2 は、実施例 2 にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定する S N P での遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、 ( A ) ベースライン (  $\mu$  g / m L )、および ( B ) n - 3 F F A 組成物 ( 本明細書において以下に定義する ) での治療の第 1 5 日 ( ベースラインからの変化パーセント ) での、アラキドン酸 ( A A ) 血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア 1 は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; スコア 3 は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し ; そしてスコア 2 はヘテロ接合体を示す。

【図 1 3】 [0038] 図 1 3 は、実施例 2 にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定する S N P での遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、 ( A ) ベースライン (  $\mu$  g / m L )、および ( B ) n - 3 F F A 組成物 ( 本明細書において以下に定義する ) での治療の第 1 5 日 ( ベースラインからの変化パーセント ) での、アラキドン酸 ( A A

10

20

30

40

50

）血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

【図14】[0038]図14は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

10

【図15】[0038]図15は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

20

【図16】[0038]図16は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

30

【図17】[0038]図17は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

40

【図18】[0038]図18は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)

50

）血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

【図19】[0038]図19は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

10

【図20】[0038]図20は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

20

【図21】[0038]図21は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

30

【図22】[0038]図22は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア1は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア3は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア2はヘテロ接合体を示す。

40

【図23】[0038]図23は、実施例2にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定するSNPでの遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A)ベースライン( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および(B)n-3FFA組成物(本明細書において以下に定義する)での治療の第15日(ベースラインからの変化パーセント)での、アラキドン酸(AA)

50

）血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア 1 は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア 3 は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア 2 はヘテロ接合体を示す。

【図 2 4】[0038] 図 2 4 は、実施例 2 にさらに記載する臨床試験における、それぞれ同定する SNP での遺伝子型にしたがってグループ分けされた被験体の、(A) ベースライン ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および (B)  $n - 3$  FFA 組成物 (本明細書において以下に定義する) での治療の第 15 日 (ベースラインからの変化パーセント) での、アラキドン酸 (AA) 血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア 1 は、メジャー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；スコア 3 は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し；そしてスコア 2 はヘテロ接合体を示す。

10

【図 2 5】[0039] 図 2 5 は、実施例 2 にさらに記載する試験における、SNP rs174537 での各遺伝子型に関するベースラインおよび第 15 日の AA レベル ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) のバーチャートである。

【図 2 6】[0040] 図 2 6 は、Epanova (登録商標) およびワーファリンの相互作用の臨床研究における SNP rs174546 での各遺伝子型に関するベースラインおよび治療終了時 (「EOT」) の EPA レベル ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) のバーチャートであり、ここで、ベースライン EPA は、ワーファリン/Epanova アームに関しては第 7 日および第 8 日由来、そして Lovaza アームに関しては第 - 1 日および第 1 日の、7 つの投薬前血漿濃度値の平均である。治療終了時 EPA は、ワーファリン/Epanova アームに関しては第 18 日、第 19 日、および第 20 日由来、そして Lovaza アームに関しては第 11 日、第 12 日および第 13 日の、3 つの投薬前血漿濃度値の平均である。

20

【図 2 7】[0041] 図 2 7 は、実施例 3 にさらに記載する EVOLVE 研究の設計を例示する治療フロー図を提供する。

【図 2 8】[0042] 図 2 8 は、より詳細な EVOLVE 試験設計を要約し、研究来診のタイミングをさらに同定する。

30

【図 2 9】[0043] 図 2 9 は、EVOLVE 試験における被験体の配置を示す。

【図 3 0 - 1】[0044] 図 3 0 A ~ 3 0 E は、EVOLVE 試験の治療アーム各々に関する、EPA (図 3 0 A)、DHA (図 3 0 B)、DPA (図 3 0 C) および AA (図 3 0 D) に関する、平均ベースラインおよび治療終了時 (「EOT」) の血漿レベル ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示す。図 3 0 E は、実施例 3 に記載する EVOLVE 試験の各治療アームに関する、平均ベースラインおよび EOT の EPA レベル、実施例 3 に記載する EVOLVE 試験の対照 (オリーブオイル) アーム、および関連しない JELIS 試験に関して文献に先に報告された値 (「JELIS」) を比較する。

【図 3 0 - 2】[0044] 図 3 0 A ~ 3 0 E は、EVOLVE 試験の治療アーム各々に関する、EPA (図 3 0 A)、DHA (図 3 0 B)、DPA (図 3 0 C) および AA (図 3 0 D) に関する、平均ベースラインおよび治療終了時 (「EOT」) の血漿レベル ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示す。図 3 0 E は、実施例 3 に記載する EVOLVE 試験の各治療アームに関する、平均ベースラインおよび EOT の EPA レベル、実施例 3 に記載する EVOLVE 試験の対照 (オリーブオイル) アーム、および関連しない JELIS 試験に関して文献に先に報告された値 (「JELIS」) を比較する。

40

【図 3 1】[0045] 図 3 1 A ~ 3 1 D は、EPA (図 3 1 A)、DHA (図 3 1 B)、DPA (図 3 1 C) および AA (図 3 1 D) に関する、中央値ベースラインおよび治療終了時 (「EOT」) の血漿レベル ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) をプロットする。

【図 3 2 - 1】[0046] 図 3 2 A および 3 2 B は、EVOLVE 試験の治療アーム各々に関

50

する、AA、DHA、EPA、およびDPAの絶対血漿レベル( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )のベースラインからEOTへの変化をプロットし、図32Aはベースラインからの平均変化をプロットし、そして図32Bは中央値変化を示す。

【図32-2】[0046]図32Aおよび32Bは、EVOLVE試験の治療アーム各々に関する、AA、DHA、EPA、およびDPAの絶対血漿レベル( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )のベースラインからEOTへの変化をプロットし、図32Aはベースラインからの平均変化をプロットし、そして図32Bは中央値変化を示す。

【図33-1】[0047]図33Aは、EVOLVE試験の治療アーム各々における、AA、DHA、EPA、およびDPAに関するベースライン値の割合としての、ベースラインからEOTへの平均変化をプロットし、図33BはベースラインからEOTへの中央値変化パーセントをプロットする。

【図33-2】[0047]図33Aは、EVOLVE試験の治療アーム各々における、AA、DHA、EPA、およびDPAに関するベースライン値の割合としての、ベースラインからEOTへの平均変化をプロットし、図33BはベースラインからEOTへの中央値変化パーセントをプロットする。

【図34】[0048]図34は、EPANOVAの2gおよび4g用量間のEPA、DHA、DPA、およびAAの血漿レベルにおけるベースラインからの中央値変化割合の変化率(傾斜の絶対値)をプロットする。

【発明を実施するための形態】

【0039】

#### 5. 詳細な説明

[0049]本発明者らは、アラキドン酸(「AA」)の上昇した血漿レベルが、抗血小板療法に耐性である患者のサブセットにおける抗血小板療法に対する耐性と関連し;特定のこうした患者におけるAAレベル上昇が、中鎖多価不飽和脂肪酸(「mc-PUFA」)から長鎖多価不飽和脂肪酸(「lc-PUFA」)への変換能増進に起因する可能性もあり;そしてこうした効率的変換者における抗血小板療法に対する耐性は、オメガ-3 lc-PUFAが豊富な組成物での治療によって、治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止することも可能であることを発見してきている。以下により詳細に記載するような効率的変換者は、効率的変換者でない被験体よりも、食餌中鎖脂肪酸から長鎖多価不飽和脂肪酸をより効率的に産生する被験体である。

【0040】

[0050]本発明者らは、遊離酸型でオメガ-3 lc-PUFAを含む組成物(「n-3 FFA組成物」)が、AA血漿レベルを減少させる際に、前例がない強度を提供することをさらに発見している。この例外的な強度によって、こうしたn-3 FFA組成物を臨床的に適切な用量で用いて、効率的変換者において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するかまたは防止することが可能となる。高い強度によって、また、こうしたn-3 FFA組成物を、上昇した血漿AAレベルを有するものおよび平均AA血漿レベルを有するものの両方の効率的変換者でない患者における、抗血小板療法に対する補助剤として、同じまたは減少した投薬量で投与して、n-3 FFA組成物の強力なAA低下効果により、ほぼすべてのこうした患者において、抗血小板療法の有効性を改善することができる。

【0041】

#### 5.1 「効率的変換者」状態の決定

[0051]したがって、第一の側面において、本明細書において、抗血小板療法、例えばクロピドグレルまたはアスピリンでの療法に耐性であるか、または耐性であることが証明されるであろう被験体を同定するための方法を提供する。該方法は、抗血小板療法が臨床的に示される被験体において、被験体がmc-PUFAからlc-PUFAへの効率的変換者であるかどうかを決定する工程を含む。効率的変換者状態は、表現型的に、遺伝子型決定的に、または表現型および遺伝子型決定を合わせることによって、決定可能である。

【0042】

10

20

30

40

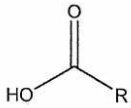
50



[0052]用語「多価不飽和脂肪酸」は、本明細書において、式：

【0043】

【化1】



【0044】

を有する化合物を指し、式中、Rは、2またはそれより多い二重結合を有するC18～C24炭素鎖を示す。mc-PUFAは、最大18炭素を有する炭素鎖(R)を有する脂肪酸である。lc-PUFAは、20またはそれより多い炭素を有する炭素鎖(R)を有する脂肪酸である。多価不飽和脂肪酸は、「Ca:b」と命名可能であり、式中、「a」は炭素原子の総数を示す整数であり、そして「b」は炭素鎖中の二重結合の数を指す整数である。

10

【0045】

[0053]多価不飽和脂肪酸の2つのシリーズ：オメガ-3多価不飽和脂肪酸およびオメガ-6多価不飽和脂肪酸が本明細書において適切である。用語「オメガ-3脂肪酸」または「オメガ-3 PUFA」は、本明細書において、第一の二重結合が、炭素鎖(R)の未結合(free)メチル端から番号付けしてR中の第三の炭素より後に位置する多価不飽和脂肪酸を指す。オメガ-3脂肪酸はまた、「n-3」または「-3」脂肪酸とも命名可能である。用語「オメガ-6脂肪酸」は、本明細書において、第一の二重結合が、炭素鎖(R)の未結合メチル端から番号付けしてR中の第六の炭素より後に位置する多価不飽和脂肪酸を指す。オメガ-6脂肪酸はまた、「n-6」または「-6」脂肪酸とも命名可能である。

20

【0046】

[0054]lc-PUFAは、食餌から直接得られ、そしてまた特定の必須mc-PUFAから代謝的に合成される。図1を参照すると、中鎖C18:2オメガ-6脂肪酸リノール酸(「LA」)は、C20:4オメガ-6アラキドン酸(「AA」)の合成前駆体として働き、そして中鎖C18:3オメガ-3脂肪酸-リノレン酸(「ALA」)は、C20:5オメガ-3lc-PUFAエイコサペンタエン酸(「EPA」)の合成前駆体として働く。図1に示すように、lc-PUFAの合成は、特異的エロンガーゼおよびデサチュラーゼ酵素によって触媒される伸張工程および不飽和化工程によって進行する。

30

【0047】

[0055]本明細書において、用語「効率的変換者」は、平均的な個体よりも、mc-PUFA前駆体からlc-PUFA産物をより効率的に合成する個体を指す。効率的変換者状態は、表現型的に、1またはそれより多い酵素変換効率の測定値を評価することによって、遺伝子型的に、または表現型および遺伝子型の両方を決定することによって、決定可能である。

40

【0048】

5.1.1. 表現型による決定

[0056]mc-PUFAからlc-PUFAへの生合成変換における酵素効率増加の結果として、効率的変換者は、それぞれのmc-PUFA前駆体に対するlc-PUFA産物のより高い比(逆に、それぞれのlc-PUFA産物に対するmc-PUFA前駆体のより低い比)を有し、そしてときにまた、効率的変換者でない個体よりも、より高い絶対レベルのlc-PUFAを有するであろう。効率的変換者状態の表現型的決定は、したがって、mc-PUFA前駆体のレベルを決定し、そしてそれぞれのlc-PUFA産物に対して比較することによって、lc-PUFA産物の絶対レベルを決定することによって、オメガ-6およびオメガ-3lc-PUFAのレベルを決定し、そして比較することによって、そして/またはオメガ-3指数(以下に定義する)を決定することによって、実

50

行可能である。エロンガーゼおよびデサチュラーゼ酵素は、オメガ - 6 およびオメガ - 3 脂肪酸合成経路に共有されているため（図 1 を参照されたい）、効率的変換者状態の表現型的決定は、オメガ - 6 mc - P U F A 前駆体およびその lc - P U F A 産物、オメガ 3 mc - P U F A 前駆体およびその lc - P U F A 産物、またはその両方のレベルを決定することによって実行可能である。典型的な態様において、表現型的決定は、オメガ - 6 シリーズの産物および前駆体を測定することによって行われる。

【 0 0 4 9 】

[0057] 食餌脂肪酸の A A、E P A および他の lc - P U F A への変換における律速酵素は、5 - および 6 - 脂肪酸デサチュラーゼであり、これはそれぞれ、ヒトにおいて、染色体 1 1 q 1 2 - 1 3 上の脂肪酸デサチュラーゼ ( F A D S ) 1 および脂肪酸デサチュラーゼ ( F A D S ) 2 遺伝子によってコードされる（図 1 を参照されたい）。したがって、特定の態様において、効率的変換者表現型は、5 - および 6 - 脂肪酸デサチュラーゼの一方または両方のより効率的な活性によって与えられる。

10

【 0 0 5 0 】

[0058] したがって、特定の態様において、効率的変換者状態は、産物対前駆体のレベルを決定し、そして比較することによって有用に決定され、ここで、5 - および 6 - 脂肪酸デサチュラーゼの少なくとも 1 つが、測定される前駆体から測定される産物への合成変換に必要である。いくつかの態様において、例えば、状態は、5 - 脂肪酸デサチュラーゼ産物 A A およびそのすぐ前の 5 - 脂肪酸デサチュラーゼ前駆体、ジホモ - リノレン酸 ( C 2 0 : 3 n - 6 ) ( 「 D G L A 」 ) を測定し、そして比較することによって決定可能である。特定の態様において、lc - P U F A 産物 A A を測定し、そして生合成経路中のより早い前駆体、例えば - リノレン酸 ( 「 G L A 」 ) および / またはリノール酸 ( 「 L A 」 ) のレベルに比較する。特定の態様において、効率的変換者状態は、6 - デサチュラーゼ脂肪酸産物 G L A およびそのすぐ前の 6 - 脂肪酸デサチュラーゼ前駆体、L A のレベルを測定し、そして比較することによって、有用に決定可能である。

20

【 0 0 5 1 】

[0059] オメガ - 3 シリーズの代わりにまたはそれに加えて、類似の決定を実行してもよい。したがって、いくつかの態様において、測定産物 : 前駆体比は、E P A 対エイコサテトラエン酸 ( C 2 0 : 4 n - 3 ) ( 「 E T A 」 ) の比である。いくつかの態様において、測定産物 : 前駆体比は、E P A 対ステアリドン酸 ( C 1 8 : 4 n - 3 ) ( 「 S T A 」 ) の比である。いくつかの態様において、測定産物 : 前駆体比は、E P A 対 - リノレン酸 ( C 1 8 : 3 n - 3 ) ( 「 A L A 」 ) の比である。いくつかの態様において、測定産物 : 前駆体比は、S T A 対 A L A の比である。

30

【 0 0 5 2 】

[0060] 特定の態様において、被験体は、産物対前駆体比が 1 より大きい場合、効率的変換者と同定される。したがって、いくつかの態様において、被験体は、被験体の産物 : 前駆体比が、少なくとも約 1 . 5 : 1、少なくとも約 2 : 1、少なくとも約 2 . 5 : 1、少なくとも約 3 : 1、少なくとも約 3 . 5 : 1、少なくとも約 4 : 1、少なくとも約 4 . 5 : 1、少なくとも約 5 : 1、少なくとも約 5 . 5 : 1、少なくとも約 6 : 1、少なくとも約 6 . 5 : 1、少なくとも約 7 : 1、少なくとも約 7 . 5 : 1、少なくとも約 8 : 1、少なくとも約 8 . 5 : 1、少なくとも約 9 : 1、少なくとも約 9 . 5 : 1、少なくとも約 1 0 : 1、少なくとも約 1 1 : 1、少なくとも約 1 2 : 1、少なくとも約 1 3 : 1、少なくとも約 1 4 : 1、または少なくとも約 1 5 : 1 である場合、効率的変換者と同定される。特定の態様において、被験体は、産物 : 前駆体比が、前述の値いずれかの間の範囲である、例えば 2 ~ 6 . 5、5 ~ 1 0、6 ~ 8 . 5 等である場合、効率的変換者と同定される。特定の態様において、被験体は、産物 : 前駆体比が、少なくとも約 6 : 1、少なくとも約 6 . 5 : 1、少なくとも約 7 : 1、少なくとも約 7 . 5 : 1、少なくとも約 8 : 1、少なくとも約 8 . 5 : 1、少なくとも約 9 : 1、少なくとも約 9 . 5 : 1、少なくとも約 1 0 : 1、少なくとも約 1 1 : 1、少なくとも約 1 2 : 1、少なくとも約 1 3 : 1、少なくとも約 1 4 : 1、または少なくとも約 1 5 : 1 である場合、効率的変換者と同定される。

40

50

## 【0053】

[0061]多様な態様において、被験体は、効率的変換者の組織における脂肪酸前駆体対産物比（「前駆体：産物比」）を測定することによって、効率的変換者であると決定される。したがって、いくつかの態様において、測定される前駆体：産物比はDGLA：AAの比である。他の態様において、測定される前駆体：産物比はLA：GLAの比である。他の態様において、測定される前駆体：産物比はLA：AAの比である。さらに他の態様において、測定される前駆体：産物比はGLA：AAの比である。多様な態様において、測定される前駆体：産物比はETA：EPAの比である。いくつかの態様において、測定される前駆体：産物比はALA：STAの比である。いくつかの態様において、測定される前駆体：産物比はALA：EPAの比である。いくつかの態様において、測定される前駆体：産物比はSTA：EPAの比である。

10

## 【0054】

[0062]特定の態様において、被験体は、前駆体：産物比が1未満である場合、効率的変換者と同定される。したがって、いくつかの態様において、前駆体：産物比が少なくとも約1：1.5、少なくとも約1：2、少なくとも約1：2.5、少なくとも約1：2、少なくとも約1：2.5、少なくとも約1：3、少なくとも約1：3.5、少なくとも約1：4、少なくとも約1：4.5、少なくとも約1：5、少なくとも約1：5.5、少なくとも約1：6、少なくとも約1：6.5、少なくとも約1：7、少なくとも約1：7.5、少なくとも約1：8、少なくとも約1：8.5、少なくとも約1：9、少なくとも約1：9.5、少なくとも約1：10、少なくとも約1：11、少なくとも約1：12、少なくとも約1：13、少なくとも約1：14、または少なくとも約1：15である場合、被験体は効率的変換者であると決定される。特定の態様において、被験体は、前駆体：産物比が、前述の値いずれかの間の範囲である場合、効率的変換者として決定される。特定の態様において、被験体は、前駆体：産物比が、少なくとも約1：6、少なくとも約1：6.5、少なくとも約1：7、少なくとも約1：7.5、少なくとも約1：8、少なくとも約1：8.5、少なくとも約1：9、少なくとも約1：9.5、少なくとも約1：10、少なくとも約1：11、少なくとも約1：12、少なくとも約1：13、少なくとも約1：14、または少なくとも約1：15である場合、効率的変換者として同定される。

20

## 【0055】

[0063]特定の態様において、被験体は、被験体の1またはそれより多い組織、例えば全血、赤血球、血漿、または血清において、AAの絶対レベルを測定することによって、効率的変換者であると決定される。多様な態様において、被験体は、AAが、それぞれの組織中の総脂肪酸重量の約5%より多い、約6%より多い、約7%より多い、約8%より多い、約9%より多い、約10%より多い、約11%より多い、約12%より多い、約13%より多い、約14%より多い、または約15%より多い量で、1またはそれより多い組織中に存在している場合、効率的変換者として同定される。多様な態様において、被験体はAAが組織中の総脂肪酸重量の約10%またはそれより多い量で組織中に存在する場合、効率的変換者として決定される。

30

## 【0056】

[0064]オメガ-3およびオメガ-6シリーズの両方で、mc-PUFAからlc-PUFAへの変換効率に増加があるであろうが、効率的変換表現型は、典型的には、オメガ-3およびオメガ-3 PUFA、ならびにそのそれぞれの前駆体の食餌消費の相違によって引き起こされるEPAおよびAAレベルの相違を増強するであろう。したがって、いくつかの態様において、被験体は、EPA：AA比によって、効率的変換者として同定される。これらの態様において、被験体は、EPA：AA比が約1：10（0.10）未満である場合、効率的変換者として同定される。したがって、特定の態様において、被験体は、EPA：AA比が約1：15未満、約1：20未満、そしてさらにそれより低い場合、効率的変換者として同定される。

40

## 【0057】

[0065]特定の態様において、被験体は、オメガ-3指数によって効率的変換者として同定さ

50

れる。本明細書において、用語「オメガ - 3 指数」は、赤血球試料中の総脂肪酸のパーセントとして表される、赤血球試料中の EPA および DHA の量を指す。したがって、いくつかの態様において、被験体は、オメガ - 3 指数が、総脂肪酸の約 8 % 未満、約 7 . 5 % 未満、約 7 % 未満、約 6 . 5 % 未満、約 6 % 未満、約 5 . 5 % 未満、約 5 % 未満、約 4 . 5 % 未満、約 4 % 未満、約 3 . 5 % 未満、約 3 % 未満、約 2 . 5 % 未満、約 2 % 未満、約 1 . 5 % 未満、または約 1 % 未満である場合、効率的変換者であると決定される。特定の態様において、被験体は、オメガ - 3 指数が総脂肪酸の約 4 % 未満である場合、効率的変換者と同定される。特定の態様において、被験体は、オメガ - 3 指数が前述の値いずれかの間の範囲である場合、効率的変換者と決定される。

#### 【 0 0 5 8 】

10

[0066] 脂肪酸レベルは、限定されるわけではないが、全血、血漿、血清、赤血球の膜、または脂肪組織の試料を含む、任意の体性試料中で測定可能である。いくつかの態様において、特定の脂肪酸の量は、試料中の総脂肪酸の割合として表される。脂肪酸レベルは、当該技術分野に知られる任意の方法によって測定可能である。特定の態様において、脂肪酸レベルは、限定されるわけではないが、ガスクロマトグラフィ、液体クロマトグラフィ - 質量分析、ガスクロマトグラフィ - 質量分析、および高性能液体クロマトグラフィを含むクロマトグラフィ法によって測定される。他の態様において、脂肪酸レベルは、限定されるわけではないが、核磁気共鳴およびフーリエ変換赤外分光を含む、分光法によって測定される。

#### 【 0 0 5 9 】

20

##### 5 . 1 . 2 遺伝子型による決定

[0067] 5 - および 6 - 脂肪酸デサチュラーゼは、それぞれ、ヒトにおいて、染色体 11 q 12 - 13 上の脂肪酸デサチュラーゼ ( F A D S ) 1 および脂肪酸デサチュラーゼ ( F A D S ) 2 遺伝子によってコードされる ( 図 1 を参照されたい ) 。用語「脂肪酸デサチュラーゼ遺伝子」または「 F A D S 」は、本明細書において、l c - P U F A の合成に必要な、ヒトまたは非ヒト動物における、脂肪酸デサチュラーゼタンパク質をコードする遺伝子を指す。脂肪酸デサチュラーゼ遺伝子には、5 デサチュラーゼをコードするヒト F A D S 遺伝子 F A D S 1 ( G e n B a n k 寄託番号 N M \_ 0 1 3 4 0 2 . 4 ) 、 6 - デサチュラーゼをコードする F A D S 2 ( G e n B a n k 寄託番号 N M \_ 0 0 4 2 6 5 . 2 ) および F A D S 3 ( G e n B a n k 寄託番号 N M \_ 0 2 1 7 2 7 . 3 ) が含まれる。非ヒト動物の脂肪酸デサチュラーゼ遺伝子および酵素は、G e n B a n k ( <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/> ) から容易に確認可能である。

30

#### 【 0 0 6 0 】

[0068] 特定の効率的変換者は、1 またはそれより多い脂肪酸デサチュラーゼ遺伝子中に、m c - P U F A から l c - P U F A へのより効率的な変換を導く、1 またはそれより多い多型を有する。図 1 を参照すると、いくつかの態様において、6 - デサチュラーゼをコードする F A D S 2 遺伝子中に多型が存在し、そして L A から - リノレン酸 ( 「 G L A 」 ) へのより効率的な変換、および / または A L A から S T A へのより効率的な変換を生じる。他の態様において、5 - デサチュラーゼをコードする F A D S 1 遺伝子中に多型が存在し、そして D G L A から A A へのより効率的な変換、および / またはエイコサテトラエン酸から E P A へのより効率的な変換を生じる。

40

#### 【 0 0 6 1 】

[0069] 本明細書において、「脂肪酸デサチュラーゼ遺伝子中の」多型は、遺伝子のコーディング領域、イントロン、あるいは遺伝子の上流または下流制御領域中の多型であってもよい。多様な態様において、多型は、一塩基多型 ( 「 S N P 」 ) である。特定のアレル変異体が本明細書において明記されていない場合、S N P は、マイナー変異体 ( すなわち、集団中でもっとも少ない普及を有するアレル ) を指す。

#### 【 0 0 6 2 】

[0070] 以下の実施例 2 にさらに詳細に論じるように、これらの一塩基多型部位の特定の

50

ものの遺伝子型は、より高いベースライン A A レベルに相関し、そしてまた、オメガ - 3 P U F A を含む薬学的組成物での治療に対する A A 血漿レベルの増加した反応性と相関する。

【 0 0 6 3 】

[0071] 図 2 A に示すように、例えば、F A D S 1 S N P r s 1 7 4 5 3 7 のマイナー・アレルに関してホモ接合体である（遺伝子型：G G）被験体は、より高い中央値および平均ベースライン A A レベルを有し、そしてしたがって、抗血小板療法に対するより高い潜在的耐性を有する。図 2 B に示すように、これらの個体は、他の遺伝子型に比較して、n - 3 F F A 組成物での 2 週間の治療後、A A レベルのより高い割合の減少を有する。絶対ベースラインおよび E O T レベルを図 2 5 に示す。類似の結果が、F A D S 1 S N P、r s 1 7 4 5 5 4（図 3 A および 3 B）、r s 1 7 4 5 4 6（図 4 A および 4 B）、および r s 1 0 2 2 7 5（図 5 A および 5 B）に関して観察された。実施例 2 にさらに論じ、そして図 6 A に示すように、F A D S 2 S N P r s 1 7 4 5 6 8 のマイナー・アレルに関してホモ接合体である被験体（遺伝子型：C C）は、より高い中央値および平均ベースライン A A レベルを有し、そしてしたがって、抗血小板療法に対するより高い潜在的耐性を有する。図 6 B に示すように、これらの個体は、他の遺伝子型に比較して、n - 3 F F A 組成物での治療後、A A レベルのより高い割合の減少を有する。類似の結果が、F A D S 2 S N P、r s 1 5 3 5（図 7 A および 7 B）および r s 1 7 4 5 8 3（F A D S 2 イントロン）（図 8 A および 8 B）に関して観察される。

10

【 0 0 6 4 】

[0072] 図 1 2（r s 1 7 4 5 7 5、F A D S 2）および図 1 3（r s 1 7 4 5 7 9、F A D S 2）は、特定の S N P に関して、マイナー・アレルではなく、メジャー・アレルに関してホモ接合体である被験体が、より高い平均および中央値ベースライン A A レベルを有することを立証する。これらの 2 つの多型部位でメジャー・アレルに関してホモ接合体である個体における A A の血漿レベルは、ベースライン血漿レベルがより低いヘテロ接合体であるかまたはマイナー・アレルでホモ接合体であるものの血漿レベルよりも、n - 3 F F A 組成物での 1 4 日間の治療に対してより反応性である。

20

【 0 0 6 5 】

[0073] 他の S N P に関しては、ベースラインおよび治療後 A A レベルに対する遺伝子型の寄与は、図 1 4 ~ 2 4 に示すように多様である。

30

【 0 0 6 6 】

[0074] したがって、特定の態様において、効率的変換者状態は、例えば、ベースラインでのアラキドン酸レベル増加と関連する、1 またはそれより多い多型の存在を決定することによって、遺伝子型的に有用に決定される。多様な態様において、効率的変換者状態は、m c - P U F A から l c - P U F A への生合成経路における、1 またはそれより多いデサチュラーゼ酵素の酵素効率増加と関連する 1 またはそれより多い多型の存在を決定することによって、有用に決定される。

【 0 0 6 7 】

[0075] 特定の態様において、効率的変換者表現型を与える多型部位でのアレルはマイナー・アレルである。特定の態様において、効率的変換者表現型を与える多型部位でのアレルはメジャー・アレルである。多様な態様において、多型は、F A D S 1 遺伝子中の S N P、例えば r s 1 7 4 5 3 7、r s 1 7 4 5 5 4、r s 1 7 4 5 4 6、または r s 1 0 2 2 7 5 である。いくつかの態様において、多型は、F A D S 2 遺伝子中の S N P、例えば r s 1 7 4 5 6 8 または r s 1 5 3 5 である。いくつかの態様において、多型は、S N P、例えば r s 1 7 4 5 5 6、r s 1 7 4 5 4 9、r s 1 7 4 5 5 5、r s 1 7 4 5 5 6、r s 1 7 4 5 7 6、r s 1 7 4 5 7 9、r s 9 6 8 5 6 7、r s 1 7 3 5 3 4、r s 1 7 4 5 6 7、または図 2 ~ 2 4 に同定されるものである。ヒトおよび非ヒト動物の F A D S 1 および F A D S 2 遺伝子中に見られる他の一塩基多型は、N C B I S N P データベース「d b S N P」に見出されることも可能であり、このデータベースは <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/> で入手可能であ

40

50

る。

【0068】

[0076]一塩基多型を含む多型は、試料、例えば有核血球を含有する試料において、当該技術分野に知られる任意の方法によって、検出可能である。SNPを検出する方法には、DNA配列決定、プライマーまたはプローブのアレル特異的ハイブリダイゼーションを必要とする方法（例えばダイナミックアレル特異的ハイブリダイゼーション（DASH））、分子ビーコンの使用、およびAffymetrixヒトSNPアレイ6.0の使用、多型の近くかまたは多型に隣接して結合するプライマーへのヌクレオチドのアレル特異的取り込み（「一塩基伸張」、または「ミニ配列決定」）、オリゴヌクレオチドのアレル特異的連結（連結連鎖反応または連結南京錠（padlock）プローブ）、オリゴヌクレオチドまたはPCR産物の制限酵素（制限断片長多型分析またはRFLP）または化学薬品もしくは他の剤によるアレル特異的切断、侵襲性構造特異的酵素を含む構造特異的酵素による、電気泳動またはクロマトグラフィー移動度におけるアレル依存性相違の分離、あるいは質量分析が含まれる。コーディング領域にSNPが存在し、そしてアミノ酸変化を生じる場合、アミノ酸変動の分析もまた、使用可能である。

10

【0069】

5.1.3. 表現型および遺伝子型の両方による決定

[0077]特定の態様において、被験体は、上述のような、表現型決定および遺伝子型決定の両方によって、効率的変換者と同定される。

【0070】

[0078]特定の態様において、例えば、被験体は、AA：DGLAの比を決定することによって、そしてrs174537、rs174554、rs174546、rs102275、rs174568、rs1535、およびrs174583、またはその組み合わせより選択される一塩基多型部位で効率的変換者アレルを検出することによって、効率的変換者と同定される。いくつかの態様において、被験体は、AA：DGLAの比を決定することによって、そしてrs174537、rs102275、rs174546、rs174556、rs1535、rs174576、rs174579、rs968567、rs173534、rs174549、rs174555、rs174556、rs174568、rs174567およびその組み合わせより選択される一塩基多型部位で遺伝子型決定することにより効率的変換者アレルを検出することによって、効率的変換者と同定される。特定の態様において、AA：DGLA比は約6より大きい。

20

30

【0071】

[0079]特定の態様において、被験体は、被験体の体組織中のAAの絶対レベルを決定することによって、そしてrs174537、rs174554、rs174546、rs102275、rs174568、rs1535、およびrs174583、またはその組み合わせより選択される一塩基多型部位で効率的変換者アレルを検出することによって、効率的変換者と同定される。いくつかの態様において、被験体は、体組織中のAAのレベルを決定することによって、そしてrs174537、rs102275、rs174546、rs174556、rs1535、rs174576、rs174579、rs968567、rs173534、rs174549、rs174555、rs174556、rs174568、rs174567およびその組み合わせより選択される脂肪酸デサチュラーゼ遺伝子中の一塩基多型部位で効率的変換者アレルを検出することによって、効率的変換者と同定される。特定の態様において、AAレベルは、試料中の総脂肪酸の重量約10%より多い。

40

【0072】

[0080]他の態様において、被験体は、EPA：AAの比を決定することによって、そしてrs174537、rs174554、rs174546、rs102275、rs174568、rs1535、およびrs174583、またはその組み合わせより選択されるSNP部位で効率的変換者アレルの存在を検出することによって、効率的変換者と同定される。いくつかの態様において、被験体は、EPA：AA比を決定することによって

50

、そしてrs174537、rs102275、rs174546、rs174556、rs1535、rs174576、rs174579、rs968567、rs173534、rs174549、rs174555、rs174556、rs174568、rs174567およびその組み合わせより選択される一塩基多型部位で効率的変換者アレルを検出することによって、効率的変換者と同定される。特定の態様において、EPA:AA比は約0.10未満である。

#### 【0073】

[0081]さらなる態様において、被験体は、オメガ-3指数を決定することによって、そしてrs174537、rs174554、rs174546、rs102275、rs174568、rs1535、およびrs174583、またはその組み合わせより選択される一塩基多型部位で効率的変換者アレルの存在を検出することによって、効率的変換者と同定される。いくつかの態様において、被験体は、オメガ-3指数を決定することによって、そしてrs174537、rs102275、rs174546、rs174556、rs1535、rs174576、rs174579、rs968567、rs173534、rs174549、rs174555、rs174556、rs174568、rs174567およびその組み合わせより選択される一塩基多型部位で遺伝子型決定することによって、効率的変換者と同定される。特定の態様において、オメガ-3指数が総脂肪酸の約4%未満である場合、被験体は効率的変換者と同定される。

10

#### 【0074】

##### 5.2. 治療法

20

5.2.1. 効率的変換者において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止する方法

[0082]上述し、そして以下の実施例2に詳細に論じるように、そして図2~25にさらに例示するように、上昇した血漿アラキドン酸レベルと相関する遺伝子型を有する被験体は、オメガ-3 PUF Aを含む薬学的組成物での治療に対して、血漿アラキドン酸レベルの反応性増加も有する。

#### 【0075】

[0083]したがって、別の側面において、本明細書において、mc-PUF Aからlc-PUF Aへの効率的変換者であり、そして抗血小板療法が臨床的に示される被験体において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するための方法を提供する。該方法は、mc-PUF Aからlc-PUF Aへの効率的変換者であると決定されてきており、そして抗血小板療法が臨床的に示される被験体に、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するかまたは防止するのに有効な量の、オメガ-3 lc-PUF Aを含む組成物(「オメガ-3組成物」)を投与する工程を含む。

30

#### 【0076】

[0084]典型的な態様において、被験体は、上述の方法にしたがって効率的変換者であると決定されている。特定の態様において、方法にはさらに、被験体が劣ったクロピドグレル代謝者遺伝子型を有するかどうか決定する工程が含まれる。本明細書において、「劣ったクロピドグレル代謝者遺伝子型」を有する被験体は、劣った代謝者表現型を与えるチトクロムP450アイソザイム遺伝子をコードする遺伝子中に多型を有する被験体を指す。特定の態様において、遺伝子は、CYP2C19、CYP3A5、CYP2C9およびCYP2B6より選択されるチトクロムP450アイソザイムをコードする。特定の態様において、多型は、rs4244285、rs4986893、rs28399504、rs12248560、rs776746、rs1057910、rs3745274およびその組み合わせからなる群より選択される一塩基多型である。

40

#### 【0077】

[0085]該方法において使用するのに適したオメガ-3 lc PUF Aを含む組成物を以下のセクション5.3に記載する。使用に有効な量を以下のセクション5.2.4に記載し、そして投薬スケジュールを以下のセクション5.2.5に記載する。

50

## 【 0 0 7 8 】

## 5 . 2 . 2 . 抗血小板療法で効率的変換者を治療する方法

[0086]別の側面において、必要な被験体に抗血小板療法を提供するための方法であって、( a )被験体が、m c - P U F A から l c - P U F A への効率的変換者であるかどうかを決定し、そして( b ) m c - P U F A から l c - P U F A への効率的変換者と決定された被験体において、( i )抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するのに有効な量の、オメガ - 3 l c - P U F A を含む組成物、および( i i )有効量の抗血小板剤を補助的に投与する工程を含む、前記方法を提供する。

## 【 0 0 7 9 】

[0087]さらなる側面において、必要な被験体に抗血小板療法を提供する改善法を提供する。改善法は、被験体が、m c - P U F A から l c - P U F A への効率的変換者であるかどうかを決定し、そしてm c - P U F A から l c - P U F A への効率的変換者と決定された被験体において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するのに有効な量の、オメガ - 3 l c - P U F A を含む組成物を補助的に投与する工程を含む。

10

## 【 0 0 8 0 】

[0088]典型的な態様において、被験体は、上述の方法にしたがって効率的変換者であると決定されている。特定の態様において、方法にはさらに、被験体が劣ったクロピドグレル代謝者遺伝子型を有するかどうか決定する工程が含まれる。本明細書において、「劣ったクロピドグレル代謝者遺伝子型」を有する被験体は、劣った代謝者表現型を与えるチトクロム P 4 5 0 アイソザイム遺伝子をコードする遺伝子中に多型を有する被験体を指す。特定の態様において、遺伝子は、C Y P 2 C 1 9、C Y P 3 A 5、C Y P 2 C 9 および C Y P 2 B 6 より選択されるチトクロム P 4 5 0 アイソザイムをコードする。特定の態様において、多型は、r s 4 2 4 4 2 8 5、r s 4 9 8 6 8 9 3、r s 2 8 3 9 9 5 0 4、r s 1 2 2 4 8 5 6 0、r s 7 7 6 7 4 6、r s 1 0 5 7 9 1 0、r s 3 7 4 5 2 7 4 およびその組み合わせより選択される一塩基多型である。

20

## 【 0 0 8 1 】

[0089]該方法において使用するのに適したオメガ - 3 l c P U F A を含む組成物を以下のセクション 5 . 3 に記載する。特定の態様において、オメガ - 3 l c - P U F A を含む組成物は、セクション 5 . 3 . 4 に記載するタイプの二重投薬型中に含まれる。l c - オメガ - 3 P U F A および抗血小板剤を含む組成物の有効量を、以下のセクション 5 . 2 . 4 に記載し、そして投薬スケジュールを以下のセクション 5 . 2 . 5 に記載する。

30

## 【 0 0 8 2 】

[0090]オメガ - 3 l c - P U F A を含む組成物を、有効量の抗血小板療法と同時に、または補助的に投与する。「同時」または「補助的」投与によって、オメガ - 3 l c - P U F A を含む組成物が、抗血小板剤が血液中に存在すると同時に、血漿 A A レベルの減少を確実にするのに十分な時点で、そして十分な時間、投与されることが意図される。したがって、オメガ - 3 l c - P U F A 組成物を抗血小板療法の投与と同時に投与してもよく、そして抗血小板療法の前に開始しても、そして/または抗血小板療法の停止後に続けてもよい。

40

## 【 0 0 8 3 】

[0091]用語「抗血小板療法」または「血小板阻害剤療法」は、本明細書において、血小板が凝集する能力に干渉する 1 またはそれより多い剤の投与を指す。

## 【 0 0 8 4 】

[0092]抗血小板療法に有用な剤(「抗血小板剤」)が知られる。特定の態様において、抗血小板療法剤は、アデノシンニリン酸( A D P )受容体阻害剤、例えばクロピドグレル( P l a v i x (登録商標) )、チクロピジン( T i c l i d (登録商標) )、プラスグレレル( E f f i e n t (登録商標) )、およびチカグレロル( B r i l l i n t a (登録商標) ) ; ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばシロスタゾール( P l e t a l (登録商標) ) ;

50



)) ; 糖タンパク質 I I b / I I I a 阻害剤、例えばアブシキシマブ ( R e o P r o ( 登録商標 ) )、エプチフィバチド ( I n t e g r i l i n ( 登録商標 ) ) およびチロフィバン ( A g g r a s t a t ( 登録商標 ) ) である。多様な態様において、抗血小板療法剤は、アデノシン再取り込み阻害剤、例えばジピリダモール ( P e r s a n t i n e ( 登録商標 ) ) ; トロンボキサン阻害剤、例えばトロンボキサンシンターゼ阻害剤またはトロンボキサン受容体アンタゴニスト、例えばテルトロパン、ならびにその組み合わせである。

【 0 0 8 5 】

[0093] 特定の態様において、抗血小板療法剤は、アスピリン、アロキシブリン、ベノリレート、ジフルニサル、エテンザミド、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸メチル、サルサレート、サリシン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、アリールアルカン酸、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、プロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、マブメトン、オキサメタシン、プログルメタシン、スリングク、トルメチン、イブプロフェン、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カルプロフェン、デキシブプロフェン、デクスケットプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、スプロフェン、タレンフルビル、チアプロフェン酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、アムピロン、アザプロバゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、テノキシカム、アムピロキシカム、セレコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、パルデコキシブ、ニメスリド、ナプロキシノド、フルプロクアゾン、およびその組み合わせからなる群より選択される、非ステロイド性抗炎症性薬剤である。

10

20

【 0 0 8 6 】

[0094] 特定の態様において、抗血小板剤はクロピドグレルである。いくつかの態様において、抗血小板剤はアスピリンである。特定の態様において、抗血小板剤はクロピドグレルおよびアスピリンの組み合わせである。

【 0 0 8 7 】

[0095] 抗血小板療法で治療されている被験体、または抗血小板療法が臨床的に示されている被験体は、血管損傷を生じる、1 またはそれより多い臨床的徴候を患う可能性もある。

30

【 0 0 8 8 】

[0096] したがって、特定の態様において、方法は、( a ) 血管損傷を生じる 1 またはそれより多い臨床的徴候を患う被験体が、m c - P U F A から l c - P U F A への効率的変換者であるかどうかを決定し、そして ( b ) m c - P U F A から l c - P U F A への効率的変換者と決定された被験体において、( i ) 抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するのに有効な量の、オメガ - 3 l c - P U F A を含む組成物、および ( i i ) 有効量の抗血小板剤を補助的に投与する工程を含む。

40

【 0 0 8 9 】

[0097] いくつかの態様において、例えば、方法は、被験体が、非 S T 部分上昇型 A C S ( 不安定狭心症 / 非 S T 部分上昇心筋梗塞 ( N S T E M I ) )、および急性 S T 部分上昇型心筋梗塞 ( S T E M I ) を含む急性冠動脈症候群 ( 「 A C S 」 )、動脈硬化性血管疾患、心筋梗塞 ( M I )、脳血管傷害、例えば最近の脳卒中および確立された末梢閉塞性動脈疾患からなる群より選択される臨床徴候を有するかどうかを決定する。

【 0 0 9 0 】

[0098] 特定の態様において、方法は、被験体が、脳の一過性虚血、冠動脈血管形成術、ステント移植、下肢動脈移植、頸動脈内膜剥離術、冠動脈バイパス術、動脈細動、心臓弁置換術の術後血栓塞栓合併症、骨髄増殖性障害に続発する血小板血症および間欠性跛行か

50

らなる群より選択される臨床的徴候を有するかどうかを決定する工程を含む。他の態様において、被験体は、心臓血管疾患を発展させる高いリスクを有する。

【0091】

5.2.3. 血小板凝集を阻害する改善法

【0099】実施例3にさらに記載するように、本発明者らは、1c-オメガ-3 PUF Aを遊離酸型で含む組成物(「n-3 FFA組成物」)が、AA血漿レベルを減少させる際に前例のない強度を提供することを発見している。この例外的な強度によって、こうしたn-3 FFA組成物を用いて、効率的変換者において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するかまたは防止することが可能となるだけでなく、さらに、こうしたn-3 FFA組成物を、上昇した血漿AAレベルを有するものおよび平均AA血漿レベルを有するものを含む、効率的変換者でない患者において、抗血小板療法に対する補助剤として、同じまたは減少した投薬量で投与して、n-3 FFA組成物の強力なAA低下効果により、ほぼすべてのこうした患者において、抗血小板療法の有効性を改善することができる。

10

【0092】

【0100】したがって、別の側面において、抗血小板剤で患者を治療する改善法であって、改善が、抗血小板療法の有効性を改善するのに有効な量のn-3 FFA組成物を補助的に投与する工程を含む、前記改善法を提供する。関連する側面において、抗血小板剤で患者を治療する方法を提供する。該方法は、(a)療法的に有効な量の血小板凝集阻害剤を投与し；そして(b)抗血小板療法の有効性を改善するのに有効な量のn-3 FFA組成物を補助的に投与する工程を含む。

20

【0093】

【0101】このサブセクションに記載する方法で使用するのに適したn-3 FFA組成物をセクション5.3.2に記載する。特定の態様において、n-3 FFA組成物は、セクション5.3.4に記載するタイプの二重投薬型中に含まれる。n-3 FFAおよび抗血小板剤の有効量を、セクション5.2.4に記載する。n-3 FFA組成物投薬スケジュールをセクション5.2.5に記載する。

【0094】

【0102】n-3 FFA組成物を、有効量の抗血小板療法と同時に、または抗血小板療法に補助的に投与する。特定の態様において、抗血小板療法剤は、アデノシン二リン酸(ADP)受容体阻害剤、例えばクロピドグレル(Plavix(登録商標))、チクロピジン(Ticlid(登録商標))、プラスグレル(Effient(登録商標))、およびチカグレロル(Brilinta(登録商標))；ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばシロスタゾール(Pletal(登録商標))；糖タンパク質IIb/IIIa阻害剤、例えばアブシキシマブ(Reopro(登録商標))、エプチフィバチド(Integrilin(登録商標))およびチロフィバン(Agg rastat(登録商標))である。多様な態様において、抗血小板療法剤は、アデノシン再取り込み阻害剤、例えばジピリダモール(Persantine(登録商標))；トロンボキサン阻害剤、例えばトロンボキサンシンターゼ阻害剤またはトロンボキサン受容体アンタゴニスト、例えばテルトロパン、ならびにその組み合わせである。

30

40

【0095】

【0103】特定の態様において、抗血小板療法剤は、アスピリン、アロキシブリン、ベノリレート、ジフルニサル、エテンザミド、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸メチル、サルサレート、サリシン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、アリールアルカン酸、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、プロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、マブメトン、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン、イブプロフェン、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カルプロフェン、デキシブプロフェン、デクスケットプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、

50

ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、スプロフェン、タレンフルビル、チアプロフェン酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、アムピロン、アザプロバゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、テノキシカム、アムピロキシカム、セレコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ニメスリド、ナプロキシノド、フルプロクアゾン、およびその組み合わせからなる群より選択される、非ステロイド性抗炎症性薬剤である。

【0096】

[0104]特定の態様において、抗血小板剤はクロピドグレルである。いくつかの態様において、抗血小板剤はアスピリンである。特定の態様において、抗血小板剤はクロピドグレルおよびアスピリンの組み合わせである。

【0097】

[0105]特定の態様において、血漿アラキドン酸レベルを（投与前のレベルと比較した際）少なくとも5%減少させるのに有効な量のn-3 FFA組成物を投与する。いくつかの態様において、量は、少なくとも10%、15%、さらに少なくとも20%、25%またはそれより多く血漿AAレベルを減少させるのに有効である。特定の態様において、オメガ-3 lc-PUFAを含む組成物の量は、抗血小板療法に耐性でない個体間で平均される値まで、血漿AAを減少させるのに十分である。多様な態様において、血漿アラキドン酸レベルを、少なくとも25 μg/mL、少なくとも50 μg/mL、少なくとも75 μg/mL、さらに少なくとも100 μg/mL減少させるのに有効な量のn-3 FFA組成物を投与する。多様な態様において、少なくとも約0.30、少なくとも約0.40、少なくとも約0.50、少なくとも約0.60、少なくとも約0.65、さらに少なくとも約0.70のEPA/AA比を提供するのに十分な量のn-3 FFA組成物を投与する。

【0098】

5.2.4. 有効量

[0106]本明細書記載の方法は、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するのに有効な量の、オメガ-3 lc-PUFAを含む組成物を投与する工程を含む。

【0099】

[0107]多様な態様において、有効量はあらかじめ決定される。

【0100】

[0108]他の態様において、方法は、抗血小板療法の有効性の望ましい度合いを達成する投薬量を力価決定する(titrating)工程をさらに含む。場合によって、方法は、抗血小板療法の有効性を測定した後、オメガ-3 lc-PUFAを含む組成物の投薬量を調整する工程をさらに含む。

【0101】

[0109]血小板機能に対する抗血小板療法の効果は、当該技術分野に知られる任意の方法によって測定可能である。

【0102】

[0110]特定の態様において、血小板機能は、血小板凝集を測定する非生化学的方法、例えば光透過性または電気インピーダンスによって測定可能である。特定の態様において、抗血小板剤を投与される前および後に測定されるように、LTAによってアデノシンリニン酸(ADP)誘導性血小板凝集を測定することによって、耐性を測定する。「LTA」は、光学的透過性凝集測定であり、時間に渡る光透過性の増加によって、血小板が凝集している血小板リッチ血漿試料の濁度減少を測定する。特定の態様において、30%より大きいかまたは30%に等しい血小板凝集減少は、抗血小板剤が有効である証拠である。他の態様において、耐性は、LTAによる、ADP誘導性凝集の10%減少未満から凝集

10

20

30

40

50

の20%減少未満である。

【0103】

[0111]他の態様において、血小板機能は、生化学的方法によって測定される。生化学的アッセイの例には、限定されるわけではないが、例えばELISAアッセイを用いた血清または尿トロンボキサンの測定、および例えばフローサイトメトリーを用いた血管拡張剤刺激性リタンパク質血小板反応性指数(VASP-PRÍ)測定が含まれる。商業的に入手可能なポイントオブケア血小板機能デバイスもまた、被験体における血小板反応を測定するのに使用可能である。ポイントオブケアデバイスには、小さい開口部を通じて血液を抜き取り、そして開口部が血小板プラグによってどのくらい迅速に「閉鎖」されるかを測定することによって、高い剪断ストレス下での血小板機能を測定する、血小板機能分析装置-100(PFA-100、Dade-Behring、フロリダ州マイアミ)、光に基づく全血凝集測定を用いるVerifyNow™アッセイ(Accumetrics、カリフォルニア州サンディエゴ)、および血餅張力を測定するトロンボエラストグラフ(TEG™)が含まれる。

10

【0104】

[0112]いくつかの態様において、本明細書記載のオメガ-3 1c-PUFA組成物の有効量は、血管拡張剤刺激性リタンパク質反応性指数(VASP-PRÍ)を、約50%より多いものから、約40%~約50%に減少させるものである。他の態様において、オメガ-3脂肪酸組成物の有効量は、VerifyNow P2Y12アッセイにおいて、アデノシン二リン酸(ADP)に対する反応によって測定した際、約236 P2Y12受容体反応単位未満を達成するものである。さらに他の態様において、オメガ-3 1c-PUFA組成物の量は、血小板リッチ血漿において濁度測定によって測定した際、約46%未満の最大5µM ADP誘導性血小板凝集、好ましくは約46%~約40%の最大5µM ADP誘導性血小板凝集を誘導するものである。さらなる態様において、オメガ-3 1c-PUFA組成物の有効量は、Multiplate(登録商標)インピーダンス凝集測定によって測定した際、ADPに反応して、1分あたり約468恣意的凝集単位未満、好ましくは約188~約468恣意的凝集単位を達成するものである。多様な態様において、抗血小板療法に対する耐性を治療するかまたは防止するためのオメガ-1c-PUFA組成物の有効量は、P2Y12アッセイ、ADP誘導性血小板凝集アッセイ、およびADPアッセイに反応した1分あたりの恣意的凝集単位の2またはそれより多くにおいて、望ましい終点を達成する。特定の態様において、オメガ-3 1c-PUFA組成物の有効量は、3つのアッセイすべてにおいて、望ましい終点を達成する。

20

30

【0105】

[0113]特定の態様において、方法は、AAの望ましい絶対血漿レベル；AAの血漿レベルの望ましい度合いの割合の減少；AAの血液または血清レベルの望ましい絶対値または割合の減少；望ましいEPA/AA比；および/または望ましいオメガ-3指数を達成する、オメガ-3 1c-PUFAを含む組成物の投薬量を力価決定する工程をさらに含む。場合によって、方法は、PUFAレベルを測定した後、オメガ-3 1c-PUFAを含む組成物の投薬量を調整する工程をさらに含む。

【0106】

[0114]典型的な態様において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するかまたは防止するのに有効である、オメガ-3 1c-PUFAを含む組成物の量は、血漿アラキドン酸レベルを少なくとも5%減少させるのに有効な量である。いくつかの態様において、量は、少なくとも10%、15%、さらに少なくとも20%、25%またはそれより多く血漿AAレベルを減少させるのに有効である。特定の態様において、オメガ-3 1c-PUFAを含む組成物の量は、抗血小板療法に耐性でない個体の間の平均である値まで、血漿AAを減少させるのに十分である。

40

【0107】

[0115]多様な態様において、オメガ-3 1c-PUFAを含む組成物の量は、血漿アラキドン酸レベルを、少なくとも25µg/mL、少なくとも50µg/mL、少なくと

50

も75 µg/mL、さらに少なくとも100 µg/mL減少させるのに有効である。

【0108】

[0116]多様な態様において、オメガ-3 l c - P U F Aを含む組成物の量は、少なくとも約0.30、少なくとも約0.40、少なくとも約0.50、少なくとも約0.60、少なくとも約0.65、さらに少なくとも約0.70のE P A / A A比を生じるのに十分である。

【0109】

[0117]被験体体内のl c - P U F Aのレベルは、当該技術分野に知られる任意の方法によって確認可能である。生物学的試料におけるl c - P U F Aレベルを監視する例示的な方法には、限定されるわけではないが、クロマトグラフィ法、例えばガスクロマトグラフィ(G C)、ガス液体クロマトグラフィ(G L C)、質量分析(M S)、高性能液体クロマトグラフィ(H P L C)、逆相H P L C、薄層クロマトグラフィ(T L C)、G C - M SおよびT L C - G L C等、ならびに分光法、例えば核磁気共鳴分光(N M R)およびフーリエ変換赤外分光(F T I R)が含まれる。

10

【0110】

[0118]本明細書記載の方法で使用するためのオメガ-3 l c - P U F A組成物の適切な有効用量は、組成物、投薬型、患者の体のサイズ、および治療しようとする状態の深刻さに応じて、1日あたり約1 g ~ 1日あたり約10 g ; 1日あたり約2 g ~ 約9 g ; 1日あたり約3 g ~ 約8 g ; 1日あたり約4 g ~ 約7 g ; 1日あたり約5 g ~ 約6 gの範囲である。

20

【0111】

[0119]態様の特定のシリーズにおいて、オメガ-3 l c - P U F A組成物の有効投薬量は、1日あたり約1 g ~ 約4 gの範囲である。したがって、本明細書記載のオメガ-3 l c - P U F A組成物の適切な有効用量は、少なくとも約1 g / 日、少なくとも約2 g / 日、少なくとも約3 g / 日、または少なくとも約4 g / 日である。

【0112】

5.2.5. 投薬スケジュール

[0120]本明細書記載のオメガ-3 l c - P U F A組成物の有効量は、1日あたりに投与される総量を指す。有効用量を単一用量で、または分割用量として投与してもよい。1つの態様において、有効用量を約24時間ごとに1回投与する。別の態様において、有効用量を分割し、そして24時間の経過に渡って2回の用量で投与する。特定の態様において、有効用量を1日1回、毎日同じかまたはほぼ同じときに投与する。別の特定の態様において、有効用量を24時間に渡って2回の用量で、それぞれを毎日同じかまたはほぼ同じときに投与する。

30

【0113】

[0121]投与が必要な量が十分に小さい場合、単一単位投薬型を用いて、例えば1つのカプセルまたは錠剤中で用量を投与してもよい。典型的な態様において、各投与は、多数の単位投薬型、例えば2、3または4つのカプセルを必要とする。

【0114】

[0122]いくつかの態様において、オメガ-3 l c - P U F A組成物をまず、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するのに十分に、血漿アラキドン酸レベルを減少させるのに十分な時間、抗血小板療法の前に投与する。特定の態様において、オメガ-3 l c - P U F A組成物を、抗血小板療法の前に、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、または少なくとも1ヶ月間、あるいはそれよりも長く、投与する。他の態様において、オメガ-3 l c - P U F A組成物を抗血小板療法の開始と同時に、最初に投与する。

40

【0115】

[0123]多様な態様において、オメガ-3 l c - P U F A組成物を、抗血小板療法の期間に投与する。いくつかの態様において、オメガ-3 l c - P U F A組成物を、抗血小

50

板療法の前に最初に投与し、そして次いで、抗血小板療法と同時に投与する。

【0116】

[0124]特定の態様において、状態の性質および重症度に応じて、オメガ - 3 l c - P U F A 組成物を、2週間、4週間、6週間、8週間、12週間、4ヶ月、6ヶ月、8ヶ月、12ヶ月、24ヶ月、またはそれより長く投与する。

【0117】

[0125]特定の態様において、オメガ - 3 組成物を、食物とともに、典型的には朝食および/または夕食とともに投与する。他の態様において、組成物を絶食状態の被験体に投与する。

【0118】

[0126]特定の態様において、脂肪酸組成物は、場合によって、抗血小板療法剤以外の1またはそれより多いさらなる療法剤と同時に投与するか、あるいは抗血小板剤以外の1またはそれより多いさらなる療法剤を含む単位用量薬学的配合物中で提供し、ここで、1またはそれより多いさらなる療法剤は、心臓血管疾患の発生を減少させるか、または心臓血管疾患が起こるかもしくは進行することを防止するのに有用であるか、あるいは心臓血管疾患と一般的に関連する、根底にあるリスク要因のいずれかを治療する際に有効である。こうしたさらなる療法剤には、限定されるわけではないが、強心配糖体（例えばジゴキシン）、抗不整脈剤（例えばプロカインアミド、ベラパミル、プロパノロール）、抗狭心症剤（例えばニトログリセリン、ジルチアゼム）、抗高血圧剤（例えばヒドロクロロチアジド、カプトプリル、プラゾシン）、抗凝血剤（例えばクーマディン、ヘパリン）、血栓溶解剤（例えばアルテプラゼ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ）、コレステロール低下剤（例えばスタチン、フィブラート、ニコチン酸）、およびその薬学的に許容されうるエステル、誘導体、コンジュゲート、前駆体または塩、ならびにその組み合わせが含まれる。

【0119】

[0127]さらなる療法剤の有効量は、剤に応じて、当該技術分野に知られるであろう。しかし、さらなる療法剤の最適有効量範囲を決定するのは、十分に当業者の視野範囲内である。

【0120】

5.3. オメガ - 3 l c - P U F A 組成物

5.3.1. 一般的な組成側面

[0128]特定の態様において、本明細書記載の方法で使用するためのオメガ - 3 l c - P U F A を含む組成物（「オメガ - 3 組成物」）は、薬学的に許容されうるエステル、例えば C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルエステル、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル等の形の脂肪酸を含む。特定の態様において、組成物中の脂肪酸は、エチルエステルの形である。他の特定の態様において、組成物中の脂肪酸は、遊離酸型である。特定の態様において、組成物中の脂肪酸は、遊離酸の塩である。別に記載しない限り、オメガ - 3 またはオメガ - 6 脂肪酸の特定の種、例えば「EPA」、「DHA」等に関する言及は、遊離酸型およびその塩、薬学的に許容されうるエステル、アミド、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド、リン脂質、および限定されるわけではないがアルファ置換誘導体を含む誘導体、限定されるわけではないがサリチレート、フィブラート、ナイアシン、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、もしくは抗生物質などの活性成分とのコンジュゲートを含むコンジュゲート、またはその塩、あるいは前述のいずれかの混合物を含むよう意味される。

【0121】

[0129]本明細書記載の組成物の脂肪酸内容物は、当該技術分野に知られる任意の方法によって決定可能である。組成物の脂肪酸プロファイルを決めるための例示的な方法には、限定されるわけではないが、クロマトグラフィ法、例えばガスクロマトグラフィ（GC）、ガス液体クロマトグラフィ（GLC）、質量分析（MS）、高性能液体クロマトグラフィ（HPLC）、逆相HPLC、薄層クロマトグラフィ（TLC）、GC - MS および

10

20

30

40

50

T L C - G L C 等、ならびに分光法、例えば核磁気共鳴分光 ( N M R ) およびフーリエ変換赤外分光 ( F T I R ) が含まれる。

【 0 1 2 2 】

[0130] 特定の態様において、組成物は、オメガ - 3 l c - P U F A 種、E P A を含む。多様な態様において、組成物は E P A および D H A を含む。多様な態様において、組成物は、オメガ - 3 l c - P U F A 種、ドコサペンタエン酸 ( n - 3 ) ( 「 D P A 」 ) を含む。いくつかの態様において、組成物は、E P A、D H A、および D P A を含む。

【 0 1 2 3 】

[0131] 多様な態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸の G C クロマトグラム上の面積の割合として ( 「 % ( a / a ) 」 )、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、または少なくとも約 9 7 %、または少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、またはさらに約 1 0 0 % の量の E P A を含む。特定の態様において、組成物は、前述の値いずれかの間の範囲の量の E P A を含む。

10

【 0 1 2 4 】

[0132] 特定の態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸の G C クロマトグラム上の面積の割合として、少なくとも約 5 %、または少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、または少なくとも約 9 5 % の量の D H A を含む。特定の態様において、組成物は、前述の値いずれかの間の範囲の量の D H A を含む。

20

【 0 1 2 5 】

[0133] 特定の態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸の G C クロマトグラム上の面積の割合として、組成物中の総脂肪酸の約 1 0 % を超えない、約 9 % を超えない、約 8 % を超えない、約 7 % を超えない、約 6 % を超えない、約 5 % を超えない、約 4 % を超えない、約 3 % を超えない、約 2 % を超えない、約 1 % を超えない、または約 0 . 5 % を超えない量の D H A を含む。特定の態様において、組成物は、検出可能な D H A を含まない。

30

【 0 1 2 6 】

[0134] 特定の態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸の G C クロマトグラム上の面積の割合として、組成物中の総脂肪酸重量の少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、または少なくとも約 9 5 % の量の E P A を含み、そして組成物中の総脂肪酸の G C クロマトグラム上の面積の割合として、組成物中の総 E P A + D H A が、組成物中の総脂肪酸重量の少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、またはさらに約 1 0 0 % であるような量の D H A をさらに含む。

40

【 0 1 2 7 】

[0135] 特定の態様において、組成物は、検出可能な D H A を伴わず、組成物中の総脂肪酸の G C クロマトグラム上の面積の割合として、少なくとも約 9 6 % の量のエチルエステ

50

ル型のEPA(エイコサペントエチル)を含む。特定の態様において、組成物は、検出可能なDHAを伴わず、組成物中の総脂肪酸の重量の割合として、少なくとも約96%の量のエチルエステル型のEPA(エイコサペントエチル)を含む。特定の態様において、組成物はVascepa(Amarin社)である。

【0128】

[0136]特定の態様において、組成物は、約1:1の、約1.25:1の、約1.5:1の、約1.75:1の、約2:1の、約2.25:1の、約2.5:1の、約2.75:1の、約3:1の、約3.25:1の、約3.5:1の、約3.75:1の、約4:1の、約4.25:1の、約4.5:1の、約4.75:1の、または約5:1の比(GCクロマトグラム上の面積の割合の比、または重量比としてのいずれか)のEPAおよびDHAを含む。特定の態様において、組成物は、約2:1の、約3:1の、約1.24:1の、約4:1の、または約4.1:1の比のEPAおよびDHAを含む。特定の態様において、組成物は、約1.24:1~約1.43の重量比で、エチルエステル型のEPAおよびDHAを含む。

10

【0129】

[0137]特定の態様において、組成物は、約2:1~約4:1の範囲の重量比の遊離酸型のEPAおよびDHAを含む。

【0130】

[0138]いくつかの態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸の重量約40%~約50%の量のエチルエステル型のEPA、および重量約30%~約45%の量のエチルエステル型のDHAを含む。他の態様において、組成物は、重量約43%~約49.5%の量のエチルエステル型のEPA、および重量約34.7%~約40.3%の量のエチルエステル型のDHAを含む。他の態様において、組成物は、重量約70%~約80%の量のEPAエチルエステル、および重量約10%~約20%の量のDHAを含む。さらに他の態様において、薬学的組成物は、重量少なくとも約96%の量のエチルエステル型のEPAを含み、そして検出可能なDHAを含まない。特に好ましい態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸の重量約50%~約60%の量の遊離酸型のEPA、および重量約15%~約25%の量の遊離酸型のDHAを含む。

20

【0131】

[0139]多様な態様において、組成物は、EPAまたはDHA以外の少なくとも1種のオメガ-3またはオメガ-6脂肪酸を、組成物中の脂肪酸の総重量の約30%を超えない、約25%を超えない、約20%を超えない、約15%を超えない、約10%を超えない、約9%を超えない、約8%を超えない、約7%を超えない、約6%を超えない、約5%を超えない、約4%を超えない、約3%を超えない、約2%を超えない、または約1%を超えない量で含む。

30

【0132】

[0140]特定の態様において、組成物は、組成物中の脂肪酸の総重量の重量約12%~約20%の量で、EPAおよびDHA以外の脂肪酸種を含む。こうした種の例示的な例には、飽和脂肪酸、モノ不飽和脂肪酸、オメガ-6PUFA種、例えばアラキドン酸(AA、C20:4)、リノール酸(LA、C18:2)、 $\omega$ -リノレン酸(GLA、C20:3)、および $\omega$ -リノレン酸(ALA、C18:3)、およびオメガ-3脂肪酸、例えばステアリドン酸(STA、C18:4)、エイコサトリエン酸(ETA、C20:3)、エイコサテトラエン酸(ETE、C20:4)、ドコサペンタエン酸(DPA、C22:5)、ヘンエイコサペンタエン酸(HPA、C21:5)、テトラコサペンタエン酸(C24:5)およびテトラコサヘキサエン酸(C24:6)が含まれる。

40

【0133】

[0141]特定の態様において、EPAおよびDHA以外の脂肪酸種は、エステル型である。特定の態様において、組成物は、組成物中の脂肪酸の総重量の重量約12%~約20%の合わせた総量で、エチルエステル型のDPA、STA、HPA、ETEおよびALAを含む。

50



## 【0134】

[0142]特定の態様において、組成物は、EPAおよびDHA以外の検出可能なオメガ-3脂肪酸を含まない。多様な態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸の重量約1%を超えない、重量約2%を超えない、重量約3%を超えない、重量約4%を超えない、重量約5%を超えない、重量約6%を超えない、重量約7%を超えない、重量約8%を超えない、重量約9%を超えない、重量約10%を超えない、重量約11%を超えない、重量約12%を超えない、重量約13%を超えない、重量約14%を超えない、重量約15%を超えない、重量約16%を超えない、重量約17%を超えない、重量約18%を超えない、重量約19%を超えない、または重量約20%を超えない量の、DHAおよびEPA以外のオメガ-3脂肪酸を含む。特定の態様において、組成物は、EPAおよびDHA以外のオメガ-3脂肪酸を、前述の値いずれかの間の範囲の量、例えば、総脂肪酸の重量1%~15%、重量4%~12%、重量10%~15%、重量5%~10%、重量1%~4%等の量で含む。

10

## 【0135】

[0143]特定の態様において、組成物は、組成物の総脂肪酸の重量約20%を超えない、重量約19%を超えない、重量約18%を超えない、重量約17%を超えない、重量約16%を超えない、重量約15%を超えない、重量約14%を超えない、重量約13%を超えない、重量約12%を超えない、重量約11%を超えない、重量約10%を超えない、重量約9%を超えない、重量約8%を超えない、重量約7%を超えない、重量約6%を超えない、重量約5%を超えない、重量約4%を超えない、重量約3%を超えない、重量約2%を超えない、重量約1%を超えない、または重量約0.5%を超えない、合わせた量の総オメガ-6 PUFAを含む。いくつかの態様において、組成物は、組成物の総脂肪酸重量の約10%を超えない合わせた量のオメガ-6脂肪酸を含む。いくつかの態様において、組成物は、組成物の総脂肪酸のクロマトグラフィ面積の約10%を超えない、合わせた量のオメガ-6脂肪酸を含む。

20

## 【0136】

[0144]いくつかの態様において、組成物は、組成物の総脂肪酸の重量約10%を超えない、重量約9%を超えない、重量約8%を超えない、重量約7%を超えない、重量約6%を超えない、重量約5.5%を超えない、重量約5%を超えない、重量約4.5%を超えない、重量約4%を超えない、重量約3.5%を超えない、重量約3%を超えない、重量約2.5%を超えない、重量約2%を超えない、重量約1.5%を超えない、重量約1%を超えない、または重量約0.5%を超えない量のAAを含む。特定の態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸重量の約4.5%を超えない量のAAを含む。いくつかの態様において、組成物は、組成物の総脂肪酸のクロマトグラフィ面積の約4.5%を超えない量のAAを含む。

30

## 【0137】

[00145]多様な態様において、組成物は、組成物の総脂肪酸の重量約5%を超えない、重量約4%を超えない、重量約3%を超えない、重量約2%を超えない、または重量約1%を超えない量の飽和脂肪酸などの他の脂肪酸、および/または組成物中の総脂肪酸の重量約7%を超えない、重量約6%を超えない、重量約5%を超えない、重量約4%を超えない、重量約3%を超えない、重量約2%を超えない、または重量約1%を超えない量のモノ不飽和脂肪酸を含む。いくつかの態様において、組成物は、組成物の総脂肪酸の重量約7%を超えない、重量約6%を超えない、重量約5%を超えない、重量約4%を超えない、重量約3%を超えない、重量約2%を超えない、または重量約1%を超えない量の多価不飽和脂肪酸およびモノ不飽和脂肪酸以外の不飽和脂肪酸を含む。特定の態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸の重量約3%を超えない量の飽和脂肪酸、重量5%を超えない量のモノ不飽和脂肪酸、ならびに重量5%を超えない量のオメガ-3およびオメガ-6多価不飽和脂肪酸およびモノ不飽和脂肪酸以外の不飽和脂肪酸を含む。別の特定の態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸のクロマトグラフィ面積の約3%を超えない量の飽和脂肪酸、5%を超えない量のモノ不飽和脂肪酸、ならびに5%を超えない量のオ

40

50

メガ - 3 およびオメガ - 6 多価不飽和脂肪酸およびモノ不飽和脂肪酸以外の不飽和脂肪酸を含む。

【0138】

[0146] 特定の態様において、組成物は Lovaza (GSK) である。特定の態様において、組成物は Vascepa (Amarin社) である。特定の態様において、組成物は Omax3 (Cenestra Health) である。

【0139】

[0147] 本明細書記載の薬学的組成物で使用するための脂肪酸の供給源には、限定されるわけではないが、魚油、海産微細藻類油、植物油またはその組み合わせが含まれる。いくつかの態様において、脂肪酸は藻類由来である。特定の態様において、本明細書記載の薬学的組成物で使用するための脂肪酸の供給源は、魚油である。脂肪酸は天然供給源に由来するため、特定の態様において、組成物には、供給源油由来の微量の他の物質、例えば脂溶性ビタミン、例えばビタミンAおよび/またはビタミンD、および/またはコレステロールが含まれる。

10

【0140】

[0148] 本明細書記載の組成物で使用するための脂肪酸は、当該技術分野に知られる任意の方法によって単離され、そして精製されることも可能である。特定の態様において、脂肪酸エステルの組成物が望ましい場合、(i) 未精製海産油トリグリセリドを精錬しそして脱臭し；(ii) 脂肪酸をエステル化し；(iii) 例えば分画蒸留によって、エステルを分画し、そして濃縮し；(iv) 飽和脂肪酸および他の混入物質を取り除き；そして (v) 脂肪酸エステルを、例えば蒸留によって、濃縮して、最終産物を得ることによって、海産油より、脂肪酸を抽出し、そして精製する。特定の態様において、遊離脂肪酸の組成物が望ましい場合、工程(iv)の後で得られた脂肪酸エステルを、例えば塩基加水分解によって加水分解し、そして次いで分画蒸留によってさらに精製してもよい。他の態様において、海産油を製錬工程より前に、例えば蒸留または水酸化ナトリウムでの洗浄によって脱酸して、遊離脂肪酸を除去してもよい。脂肪酸組成物を得る例示的な方法は、例えば、Norsk Hydro AS に対する米国特許第 5,656,667号および第 6,630,188号、Ocean Nutrition Canada, Ltd. に対する米国特許第 7,807,848号、ならびに Laxdale Ltd に対する米国特許第 7,119,118号に見出される。

20

30

【0141】

5.3.2. n-3 FFA 組成物

[0149] 以下の実施例3にさらに記載するように、本発明者らは、遊離酸型の1c-オメガ-3 PUFAを含む組成物(「n-3 FFA組成物」)が、AA血漿レベルを減少させる際に前例のない強度を提供することをさらに発見している。したがって、特定の態様において、本明細書記載の方法で使用するための遊離酸組成物は、遊離酸型の1c-PUFAを含む。

【0142】

[0150] 多様な態様において、n-3 FFA組成物は、少なくとも約50%(a/a)の量のEPAを含む。特定の態様において、n-3 FFA組成物は、少なくとも約15%(a/a)の量のDHAを含む。

40

【0143】

[0151] 多様な態様において、n-3 FFA組成物は、以下の表1に示すように、組成物中の総脂肪酸の割合(a/a)として表したそれぞれの平均からの、各々、±3標準偏差の範囲内のEPAおよびDHAを含む。いくつかの態様において、n-3 FFA組成物は、以下の表1に示すように、それぞれの平均からの、各々、±2標準偏差の範囲内のEPAおよびDHAを含む。いくつかの態様において、n-3 FFA組成物は、以下の表1に示すように、それぞれの平均からの、各々、±1標準偏差の範囲内のEPAおよびDHAを含む。多様な態様において、n-3 FFA組成物は、以下の表1に示す、それぞれの平均に等しい量のEPAおよびDHAを含む。

50

## 【 0 1 4 4 】

[0152]多様な態様において、n - 3 F F A 組成物は、さらにD P Aを含む。いくつかの態様において、D P Aは、少なくとも約2 . 5 % ( a / a ) の量で存在する。多様な態様において、D P Aは、以下の表 1 に示すように、組成物中の総脂肪酸の割合 ( a / a ) として表した、それぞれの平均からの $\pm 3$ 標準偏差の範囲内で存在する。多様な態様において、D P Aは、以下の表 1 に示すように、組成物中の総脂肪酸の割合 ( a / a ) として表した、それぞれの平均からの $\pm 2$ 標準偏差の範囲内で存在する。いくつかの態様において、D P Aは、以下の表 1 に示すように、組成物中の総脂肪酸の割合 ( a / a ) として表した、それぞれの平均からの $\pm 1$ 標準偏差の範囲内で存在する。多様な態様において、n - 3 F F A 組成物は、以下の表 1 に示す平均にほぼ等しい量のD P Aを含む。

10

## 【 0 1 4 5 】

【表 1】

同一性	分類	STDEV	平均	-3SD	-2SD	-1SD	平均	+1SD	+2SD	+3SD	IS		
											デルタ	2S	3S
C18:2(n-6)	リノール酸	0.088	0.605	0.342	0.430	0.517	0.605	0.693	0.780	0.868	0.175	0.351	0.526
C18:3(n-6)	ガンマ-リノレン酸	0.028	0.154	0.069	0.098	0.126	0.154	0.182	0.210	0.239	0.056	0.113	0.169
C18:3(n-3)	α-リノレン酸	0.064	0.428	0.234	0.299	0.363	0.428	0.492	0.557	0.621	0.129	0.258	0.387
C18:4(n-3)	モロクチン酸	0.250	1.563	0.811	1.062	1.312	1.563	1.813	2.063	2.314	0.501	1.002	1.502
C20:2(n-6)	エイコサジエン酸	0.053	0.126	-0.031	0.022	0.074	0.127	0.180	0.232	0.285	0.105	0.211	0.316
C20:3(n-6)	ジホモ-ガンマ-リノレン酸	0.055	0.444	0.278	0.334	0.389	0.444	0.500	0.555	0.610	0.111	0.221	0.332
C20:4(n-6)	アラキドン酸 (AA)	0.576	3.141	1.413	1.989	2.565	3.141	3.716	4.292	4.868	1.152	2.303	3.455
C20:3(n-3)	エイコサトリエン酸	0.040	0.197	0.078	0.118	0.157	0.197	0.237	0.276	0.316	0.079	0.158	0.238
C20:4(n-3)	エイコサテトラエン酸	0.243	2.191	1.464	1.706	1.949	2.191	2.434	2.676	2.919	0.485	0.970	1.455
C20:5(n-3)	エイコサペンタエン酸 (EPA)	0.557	56.744	55.072	55.629	56.186	56.744	57.301	57.859	58.416	1.115	2.230	3.344
C21:5(n-3)	ヘンエイコサペンタエン酸	0.252	2.610	1.853	2.105	2.358	2.610	2.863	3.115	3.368	0.505	1.010	1.515
C22:5(n-6)	ドコサペンタエン酸 (n-6)	0.206	0.569	-0.050	0.156	0.362	0.569	0.775	0.981	1.188	0.413	0.825	1.238
C22:5(n-3)	ドコサペンタエン酸 (n-3) (DPA)	1.058	5.307	2.132	3.190	4.249	5.307	6.365	7.424	8.482	2.117	4.234	6.351
C22:6(n-3)	ドコサヘキサエン酸 (DHA)	0.749	19.930	17.684	18.433	19.181	19.930	20.678	21.427	22.175	1.497	2.994	4.491

表 1

【 0 1 4 6 】

[0153]多様な態様において、n-3 FFA 組成物は、AA をさらに含む。特定の態様において、AA は、上記表 1 に示すような平均の ±3 標準偏差の範囲の量で存在する。い

くつかの態様において、AAは、表1に示すような平均の $\pm 2$ 標準偏差の範囲の量で存在する。特定の態様において、AAは、表1の平均の $\pm 1$ 標準偏差の範囲の量で存在する。いくつかの態様において、AAは、ほぼ、表1に示す平均の量で存在する。特定の態様において、AAは、約5% (a/a) または5% (w/w) を超えない量で存在する。多様な態様において、AAは、約4.5% (a/a) または4.5% (w/w) を超えない量で存在する。

【0147】

[0154]特定の態様において、n-3 FFA組成物は、EPA、DHA、DPA、AA、および表1に列挙する1またはそれより多いさらなるlc-PUFA種を含む。特定の態様において、n-3 FFA組成物は、表1に列挙するlc-PUFA種をすべて含む。特定の態様において、n-3 FFA組成物は、以下の表2に示す組成物を有する。

10

【0148】

[0155]多様な態様において、組成物は、組成物中の総脂肪酸の質量の割合として計算した、総量の約70.0~80.0% (m/m) のEPA+DHAを含む。特定の態様において、組成物は、約75.0% (m/m) のEPAプラスDHAを含む。典型的な態様において、総オメガ-3脂肪酸は、薬学的組成物中の総脂肪酸の約80.0~約95% (m/m) を含む。

【0149】

[0156]組成物は、典型的な態様において、約3.0% (a/a) を超えない飽和脂肪酸、約5.0% (a/a) を超えないモノ不飽和脂肪酸、および約0.1ppmを超えないエチルカルバメートを含む。多様な態様において、組成物は、0.1ppm未満のエチルカルバメートを含む。

20

【0150】

[0157]本明細書に記載し、そして表1および2に提示するn-3 FFA組成物を産生するためのプロセスは、その開示の全体が本明細書に援用される、2012年1月6日出願の米国仮出願第61/583,796号に記載される。

【0151】

5.3.3. 薬剤産物および投薬型

[0158]特定の態様において、n-3 FFA組成物を含む、本明細書記載の方法で使用するオメガ-3 lc-PUFAを含む薬学的組成物は、当該技術分野で典型的に使用される、1またはそれより多い薬学的に許容されうるキャリアー、賦形剤または安定化剤(本明細書において、「賦形剤」と称される)、すなわち、充填剤、安定化剤、増量剤、結合剤、加湿剤、界面活性剤、潤滑剤、保存剤、酸化防止剤、フレーバー剤、着色剤および他の種々の添加剤を含有する。経口投薬型を配合するのに使用可能な薬学的に許容されうるキャリアーおよび賦形剤の特定の例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986) および Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版 (Osol監修 1980) に記載される。こうした添加剤は、使用する投薬量および濃度で、レシピエントに対して非毒性でなければならない。賦形剤は不活性であってもよいし、または薬学的利点を所持してもよい。

30

40

【0152】

[0159]特定の態様において、本明細書記載のオメガ-3組成物は、酸化防止剤を含む。適切な酸化防止剤には、限定されるわけではないが、トコフェロール、例えば -トコフェロール、 -トコフェロール、 -トコフェロール、 -トコフェロール、およびトコトリエノール、例えば -トコトリエノール、 -トコトリエノール、 -トコトリエノール、および -トコトリエノールが含まれる。特定の態様において、酸化防止剤は、組成物中の総脂肪酸の重量約0.1%~約0.5%、重量約0.15%~約0.25%、重量約0.2%~約0.4%、重量約0.2%~約0.4%、重量約0.25%~約0.35%の量で、組成物中に存在可能である。1つの態様において、酸化防止剤は、組成物重

50

量の約 0.4% ~ 約 0.44% の量で存在する - トコフェロールである。別の態様において、 - トコフェロールは、組成物重量の約 0.27% ~ 約 0.33% の量で存在する。

【0153】

[0160] 賦形剤は、投与の意図される型に関連して選択され、そして慣用的な薬学的実施と一致する。好ましくは、組成物は、例えば錠剤、カプセル、粉末、シロップ、懸濁物等で、経口投与される。

【0154】

[0161] 特定の態様において、薬学的投薬型はカプセルである。特定の態様において、投薬型はゼラチンカプセルである。特定の態様において、ゼラチンカプセルは硬ゼラチンカプセルである。他の態様において、投薬型は軟ゼラチンカプセルである。本明細書記載の薬学的組成物を被包するためのゼラチンカプセルは、例えばブタ皮膚（ブタ A 型ゼラチン）から作製される A 型ゼラチン（すなわちコラーゲン供給源の酸前処理を含むプロセスによって抽出されるゼラチン）、または B 型ゼラチン（コラーゲン供給源のアルカリ前処理を含むプロセスによって抽出されたゼラチン）、例えばウシ B 型ゼラチンから作製可能である。ゼラチン産生のためのコラーゲン供給源には、限定されるわけではないが、ブタ、ウシ、および魚が含まれる。カプセルはまた、動物副産物でない物質、例えば寒天、カラゲナン、ペクチン、コンニャク（konjac）、グアーゴム、食物デンプン、加工コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびタピオカから作製可能である。カプセルを作製するのに使用可能な物質の非動物供給源は、Ocean Nutrition Canada Ltd に譲渡された米国特許公報第 2011/0117180 号に記載される。

10

20

【0155】

[0162] 特定の態様において、本明細書記載の薬学的組成物の投薬型は、A 型ブタゼラチンから作製される軟ゼラチンカプセルである。特定の態様において、投薬型は、A 型ブタゼラチンから作製される軟ゼラチンカプセルであり、活性充填物は上記セクション 5.3.2 に記載されるような n-3 FFA 組成物である。

【0156】

[0163] ゼラチンまたは非動物ゲル化剤に加えて、特定の態様において、可塑剤および水を含む軟ゼラチンカプセルシェルを用いる。軟ゼラチンカプセルで使用するための可塑剤には、限定されるわけではないが、小分子ポリヒドロキシ化合物、例えばグリセロール、ソルビトール、プロピレングリコール、スクロース、マルチトールおよびその混合物が含まれる。特定の態様において、ゼラチンカプセルは、保存剤、例えばメチルパラベンまたはプロピルメチルパラベン、着色剤、不透過剤、例えば二酸化チタン、フレーバー剤、糖、キレート剤および薬剤より選択される 1 またはそれより多い物質を含む。特定の態様において、ゼラチンカプセルは、組成物の重量少なくとも約 1%、重量少なくとも約 2%、重量少なくとも約 3%、重量少なくとも約 4%、重量少なくとも約 5%、重量少なくとも約 6%、重量少なくとも約 7%、重量少なくとも約 8%、重量少なくとも約 9%、または重量少なくとも約 10% の量の水を含む。特定の態様において、ゼラチンカプセルは、前述の値いずれかの間の範囲の量、例えば重量 1% ~ 5%、重量 2% ~ 8%、重量 6% ~ 10%、重量 5% ~ 10% 等の量の水を含む。特定の態様において、ゼラチンカプセルは、組成物の重量約 6% ~ 約 10% の量の水を含む。いくつかの態様において、ゼラチンカプセルは、組成物重量の約 0.1% を超えない、約 0.2% を超えない、約 0.3% を超えない、約 0.4% を超えない、約 0.5% を超えない、約 0.6% を超えない、約 0.7% を超えない、約 0.8% を超えない、約 0.9% を超えない、または約 1% を超えない量の可塑剤を含む。

30

40

【0157】

[0164] 特定の態様において、ゼラチンカプセルはコーティングされない。他の態様において、ゼラチンカプセルはコーティングされる。

【0158】

[0165] 多様なコーティング態様において、カプセルは、胃を通過する後まで脂肪酸組成

50

物の放出を遅延させる、溶腸コーティングを有する。他の態様において、カプセルは、摂取後、少なくとも30分間、脂肪酸組成物の放出を遅延させるようにコーティングされる。多様な態様において、脂肪酸組成物の放出は、摂取後約30分～約60分間遅延される。脂肪酸組成物の放出遅延を達成するのに適したコーティングが当業者に知られ、そしてこれには、pHではなく、時間依存方式で、溶解に耐性であるコーティングが含まれる。特定の態様において、ゼラチンカプセルは、ポリ(エチルアクリレート-メチルアクリレート)ポリマーでコーティングされる。1つの態様において、投薬型は、中性ポリアクリレート、例えばポリ(エチルアクリレート-メチルメタクリレート)、例えば約800,000の平均分子量を有するEudragit NE 30-D (Roehm Pharma GmbH)でコーティングされた軟ゼラチンカプセルである。特定の態様において、投薬型は、Tiollotts Pharma AGに対する米国特許第7,960,370号に記載されるような、コーティングされたA型ブタ軟ゼラチンカプセルである。

10

## 【0159】

[0166]いくつかの態様において、投薬型は、オメガ-3 PUFAを含む、250mgの組成物を含む。多様な態様において、投薬型は、250mg投薬型、300mg投薬型、350mg投薬型、400mg投薬型、450mg投薬型、500mg投薬型、600mg投薬型、700mg投薬型、800mg投薬型、900mg投薬型、1g投薬型、1.2g投薬型、および1.5g投薬型より選択される。いくつかの態様において、投薬型は1.5g投薬型である。特定の態様において、投薬型は1g投薬型である。特定の態様において、1g投薬型は、上述のような、コーティングされた軟ブタA型ゼラチンカプセルである。特定の態様において、1g投薬型は、1g投薬型あたり少なくとも約800mg、少なくとも約825mg、少なくとも約850mg、少なくとも約875mg、少なくとも約900mg、少なくとも約925mg、少なくとも約950mg、少なくとも約960mg、または少なくとも約975mgの量の総オメガ-3脂肪酸を含む。

20

## 【0160】

[0167]特定の態様において、1g投薬型は、前述の値いずれかの間の範囲の量、例えば800mg～950mg、875mg～900mg、900mg～975mg等の量の総オメガ-3脂肪酸を含む。1つの特定の態様において、投薬型は、総オメガ-3脂肪酸のエチルエステルを少なくとも約900mg含む、1g軟ゼラチンカプセルである。別の特定の態様において、投薬型は、遊離酸型の総オメガ-3脂肪酸を約800mg～約950mg含む、1g軟ゼラチンカプセルである。さらに別の態様において、投薬型は、EPAのエチルエステル型を約400mg～約495mg、約425mg～約480mg、または約450mg～約490mg含む、500mgカプセルである。さらに他の態様において、投薬型は、EPAおよびDHAエチルエステルを少なくとも約1,300mg、少なくとも約1,350mg、少なくとも約1,400mg、少なくとも約1,450mg含む、1.5gカプセルである。

30

## 【0161】

[0168]特定の一連の態様において、投薬型は、セクション5.3.2に記載するようなn-3 FFA組成物が充填され、そしてUSP装置2中、37、pH5.5で、in vitroで試験した際、少なくとも30分間カプセル破裂を遅延させるように配合されたEudragit NE-30Dでコーティングされた、ブタA型軟ゼラチンカプセルである。

40

## 【0162】

5.3.4. オメガ-3 lc-PUFA組成物および少なくとも1つの抗血小板剤を含む投薬型

[0169]別の側面において、(a)オメガ-3 lc-PUFAを含む組成物および(b)抗血小板療法のための1またはそれより多い組成物(「抗血小板剤」)を含む投薬型を提供する。

## 【0163】

[0170]こうした二重組成物中に包含されるのに適した抗血小板剤には、アデノシンニリ

50

ン酸 (ADP) 受容体阻害剤、例えばクロピドグレル (Plavix (登録商標))、チクロピジン (Ticlid (登録商標))、プラスグレル (Effient (登録商標))、およびチカグレロル (Brilinta (登録商標))；ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばシロスタゾール (Pletal (登録商標))；糖タンパク質 I Ib / I I I a 阻害剤、例えばアブシキシマブ (Reopro (登録商標))、エプチフィバチド (Integrilin (登録商標)) およびチロフィバン (Aggrastat (登録商標)) が含まれる。多様な態様において、抗血小板療法剤は、アデノシン再取り込み阻害剤、例えばジピリダモール (Persantine (登録商標))；トロンボキサン阻害剤、例えばトロンボキサンシンターゼ阻害剤またはトロンボキサン受容体アンタゴニスト、例えばテルトロパン、ならびにその組み合わせである。

10

## 【0164】

[0171] 特定の態様において、抗血小板療法剤は、アスピリン、アロキシブリン、ベノリレート、ジフルニサル、エテンザミド、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸メチル、サルサレート、サリシン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、アリールアルカン酸、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、ブロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、マブメトン、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン、イブプロフェン、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カルプロフェン、デキシブプロフェン、デクスケットプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、スプロフェン、タレンフルルビル、チアプロフェン酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、アムピロン、アザプロパゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、テノキシカム、アムピロキシカム、セレコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ニメスリド、ナプロキシノド、フルプロクアゾン、およびその組み合わせからなる群より選択される、非ステロイド性抗炎症性薬剤である。

20

## 【0165】

[0172] 特定の態様において、抗血小板剤はクロピドグレルである。いくつかの態様において、抗血小板剤はアスピリンである。特定の態様において、抗血小板剤はクロピドグレルおよびアスピリンの組み合わせである。

30

## 【0166】

[0173] いくつかの態様において、オメガ - 3 l c - P U F A および抗血小板療法は、重量約 1 : 1 0 0 0 ~ 約 1 0 0 0 : 1、好ましくは約 2 0 0 : 1 ~ 約 2 0 0 : 1 の範囲で存在する。いくつかの態様において、オメガ - 3 l c - P U F A は、約 1 m g ~ 約 3 0 0 0 m g、より好ましくは約 5 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g の量で存在してもよい。いくつかの態様において、抗血小板療法は、約 1 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、より好ましくは約 5 m g ~ 約 5 0 0 m g、そしてさらにより好ましくは約 5 m g ~ 約 1 0 0 m g の量で存在してもよい。いくつかの好ましい態様において、抗血小板療法はクロピドグレルである。

40

## 【0167】

[0174] 特定の態様において、オメガ - 3 l c - P U F A 組成物は、上述のように被包され、そして 1 またはそれより多い抗血小板剤は、カプセル上にコーティングされる。カプセル上に活性薬学的組成物をコーティングするための技術は、例えば、本明細書にその全体が援用される、米国特許出願公報第 2 0 0 7 / 0 2 1 2 4 1 1 号に記載される。

## 【0168】

[0175] カプセル上の 1 またはそれより多いコーティングは、限定されるわけではないが、パンコーティング、液体床コーティングまたはスプレーコーティングを含む、任意の慣用的技術によって、適用可能である。コーティング (単数または複数) は、例えば、溶液

50



、懸濁物、スプレー、ダストまたは粉末として適用可能である。いくつかの態様において、コーティング層の平均の厚さは、5 ~ 400ミクロン、好ましくは10 ~ 200ミクロン、より好ましくは20 ~ 100ミクロン、もっとも好ましくは40 ~ 80ミクロンである。

【0169】

[0176]特定の態様において、コーティング層は、ポリマーを含む。適切なポリマーには、当業者に知られる任意の薬学的に許容されうるポリマーが含まれる。好ましいポリマーには、限定されるわけではないが、セルロース誘導体、例えばヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニル・コポリマー、エチルセルロース水性分散物およびその組み合わせ、好ましくはヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、およびその組み合わせが含まれる。

10

【実施例】

【0170】

6. 実施例

6.1. 実施例1：遊離酸型のPUFAの薬学的組成物（「n-3 FFA組成物」）。

【0171】

[0177]遊離酸型のPUFAを含む薬学的組成物（「n-3 FFA組成物」）の10の例示的な産物バッチを調製した。オメガ-3（「n-3」）およびオメガ-6（「n-6」）シリーズの多様なLC-PUFA種に関して、平均、標準偏差（STDEV、またはSD）、およびデルタ（+1SDおよび-1SDの間の絶対相違（「1SDデルタ」）；+2SDおよび-2SDの間の絶対相違（「2SDデルタ」）；ならびに+3SDおよび-3SDの間の絶対相違（「3SDデルタ」））を計算した。結果を以下に再現する表1に示す。

20

【0172】

表 1

同一性	分類	STDEV	平均	-3SD	-2SD	-1SD	平均	+1SD	+2SD	+3SD	デルタ		
											1S	2S	3S
C18:2(n-6)	リノール酸	0.088	0.605	0.342	0.430	0.517	0.605	0.693	0.780	0.868	0.175	0.351	0.526
C18:3(n-6)	ガンマーリノレン酸	0.028	0.154	0.069	0.098	0.126	0.154	0.182	0.210	0.239	0.056	0.113	0.169
C18:3(n-3)	α-リノレン酸	0.064	0.428	0.234	0.299	0.363	0.428	0.492	0.557	0.621	0.129	0.258	0.387
C18:4(n-3)	モロクチン酸	0.250	1.563	0.811	1.062	1.312	1.563	1.813	2.063	2.314	0.501	1.002	1.502
C20:2(n-6)	エイコサジエン酸	0.053	0.126	-0.031	0.022	0.074	0.127	0.180	0.232	0.285	0.105	0.211	0.316
C20:3(n-6)	ジホモマーガンマー リノレン酸	0.055	0.444	0.278	0.334	0.389	0.444	0.500	0.555	0.610	0.111	0.221	0.332
C20:4(n-6)	アラキドン酸 (AA)	0.576	3.141	1.413	1.989	2.565	3.141	3.716	4.292	4.868	1.152	2.303	3.455
C20:3(n-3)	エイコサトリエン酸	0.040	0.197	0.078	0.118	0.157	0.197	0.237	0.276	0.316	0.079	0.158	0.238
C20:4(n-3)	エイコサテトラエン酸	0.243	2.191	1.464	1.706	1.949	2.191	2.434	2.676	2.919	0.485	0.970	1.455
C20:5(n-3)	エイコサペンタエン酸 (EPA)	0.557	56.744	55.072	55.629	56.186	56.744	57.301	57.859	58.416	1.115	2.230	3.344
C21:5(n-3)	ヘンエイコサペンタエ ン酸	0.252	2.610	1.853	2.105	2.358	2.610	2.863	3.115	3.368	0.505	1.010	1.515
C22:5(n-6)	ドコサペンタエン酸 (n-6)	0.206	0.569	-0.050	0.156	0.362	0.569	0.775	0.981	1.188	0.413	0.825	1.238
C22:5(n-3)	ドコサペンタエン酸 (n-3) (DPA)	1.058	5.307	2.132	3.190	4.249	5.307	6.365	7.424	8.482	2.117	4.234	6.351
C22:6(n-3)	ドコサヘキサエン酸 (DHA)	0.749	19.930	17.684	18.433	19.181	19.930	20.678	21.427	22.175	1.497	2.994	4.491

【表 2】

【 0 1 7 3 】

6.2. 実施例 2：上昇したベースライン AA レベルは、FADS 1 および FADS 2 遺伝子中の特定の SNP での遺伝子型と相関し、そして該レベルは、臨床的に適切な用

量の n - 3 FFA 組成物で減少させる

[0178] 研究薬剤 (Epanova (登録商標)) - 各々、1 グラム (1 g) のオメガ - 3 FFA 組成物を含有する A 型ブタ軟ゼラチンカプセルを調製した (「API」)。カプセルを Eudragit NE 30 - D (Evonik Industries AG) でコーティングした。API は、以下の表 2 に提供する組成を有した (Omefas ロット # 36395)。

【0174】

【表 3 - 1】

表 2		
同一性	一般名	面積%
C18:2(n-6)	リノール酸	0.493
C18:3(n-6)	ガンマーリノレン酸	0.139
C18:3(n-3)	α-リノレン酸	0.337
C18:4(n-3)	モロクチン酸	1.673
C20:2(n-6)	エイコサジエン酸	0.132
C20:3(n-6)	ジホモ-ガンマーリノレン酸	0.389
C20:4(n-6)	アラキドン酸 (AA)	2.446
C20:3(n-3)	エイコサトリエン酸	0.254
C20:4(n-3)	エイコサテトラエン酸	2.019
C20:5(n-3)	エイコサペンタエン酸 (EPA)	57.635
C21:5(n-3)	ヘンエイコサペンタエン酸	2.752
C22:5(n-6)	ドコサペンタエン酸 (n-6)	0.172

10

20

30

40

【0175】

【表 3 - 2】

表 2		
同一性	一般名	面積%
C22:5(n-3)	ドコサペンタエン酸 (n-3) (DPA)	6.224
C22:6(n-3)	ドコサヘキサエン酸 (DHA)	19.647

10

## 【 0 1 7 6 】

[0179] 研究設計 - 本研究 (OM - 007) は、シンバスタチンおよび Epanova (登録商標) の間の PK 相互作用を評価することを主に意図した非盲検 2 方向クロスオーバー設計を使用した。各 Epanova (登録商標) 用量は、Eudragit NE-30D (Epanova (登録商標)) でコーティングされたブタ A 型軟ゼラチンカプセル中に被包された 1 g の n-3 FFA 組成物 (表 2 を参照されたい) からなった。

## 【 0 1 7 7 】

[0180] 治療条件「A」は、40 mg のシンバスタチン (1錠剤)、81 mg のアスピリン (1錠剤) および 4 g (4カプセル) の Epanova (登録商標) の経口用量の同時投与からなり、絶食条件下で、第 1 日 ~ 第 14 日の朝、全部で 14 用量を、240 mL の水とともに 1 日 1 回 (24 時間ごと) 投与した。治療条件「B」は、40 mg のシンバスタチン (1錠剤) および 81 mg のアスピリン (1錠剤) の経口用量の投与からなり、絶食条件下で、第 1 日 ~ 第 14 日の朝、全部で 14 用量を、240 mL の水とともに 1 日 1 回 (24 時間ごと) 投与した。治療間には 14 日の洗い流しがあった。

20

## 【 0 1 7 8 】

[0181] 総数 52 人の被験体が登録され、そして治療の順序に関してランダム化された。Epanova (登録商標) (治療「A」) の治療アームにしたがって、チェックイン時 (第 1 日) およびチェックアウト時 (第 15 日)、血漿脂肪酸レベル (EPA、DHA、AA) のために血液を抜き取った。DGLA から AA への変換に関する SNP (SNP rs174537) を含む、FADS1 遺伝子、FADS2 遺伝子、および Scd-1 遺伝子中の SNP を含む、先に同定された多様な SNP で、遺伝子型決定を行った。

30

## 【 0 1 7 9 】

[0182] 図 2 ~ 24 は、それぞれ同定される SNP での遺伝子型にしたがってグループ分けされた、(A) ベースライン ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、および (B) 治療「A」の第 15 日 (ベースラインからの変化パーセント) での、アラキドン酸 (AA) 血漿レベルを示す。各遺伝子型に関して、四分位範囲はボックスによって示され、中央値は四分位ボックス内部の水平な線によって示され、そして平均は菱形によって示される。異常値は白抜きの円によって示される。ウィスカーは、最小および最大の非異常値に渡る。スコア 1 は、メジャー (最も高頻度) ・アレルでホモ接合体である被験体を同定し; スコア 3 は、マイナー・アレルでホモ接合体である被験体を同定し; そしてスコア 2 はヘテロ接合体を示す。以下の表 3 は、試験した SNP 各々が関連する遺伝子、および結果をプロットしたそれぞれの図を同定する。

40

## 【 0 1 8 0 】

【表 4 - 1】

表 3		
図	SNP	遺伝子
2	rs174537	FADS1
3	rs174554	FADS1
4	rs174546	FADS1
5	rs102275	FADS1
6	rs174568	FADS2
7	rs1535	FADS2
8	rs174583	FADS2
9	rs17156535	FADS3
10	rs13966	RAB3IL1
11	rs174468	FADS2
12	rs174575	FADS2
13	rs174579	FADS2
14	rs174589	FADS2
15	rs174602	FADS2

10

20

30

【 0 1 8 1 】

【表 4 - 2】

表 3		
図	SNP	遺伝子
16	rs174627	FADS2
17	rs2072114	FADS2
18	rs412334	FEN1
19	rs422249	FADS2
20	rs472031	FADS2
21	rs526126	FADS2
22	rs528285	FADS2
23	rs74557970	FADS3
24	rs7482316	FADS2

10

20

## 【 0 1 8 2 】

[0183] 図 2 A に示すように、FADS1 SNP rs174537 のマイナー・アレルに関してホモ接合体である被験体（遺伝子型：GG）は、より高い中央値および平均ベースライン AA レベルを有し、そしてしたがって、抗血小板療法に対するより高い潜在的耐性を有する。図 2 B に示すように、これらの個体は、他の遺伝子型に比較して、4 g / 日の Epanova（登録商標）での 14 日間の治療後、AA レベルのより高い割合の減少を有する。類似の結果が、FADS1 SNP、rs174554（図 3 A および 3 B）、rs174546（図 4 A および 4 B）、および rs102275（図 5 A および 5 B）に関して観察される。

30

## 【 0 1 8 3 】

[0184] 図 6 A に示すように、FADS2 SNP rs174568 のマイナー・アレルに関してホモ接合体である被験体（遺伝子型：CC）は、より高い中央値および平均ベースライン AA レベルを有し、そしてしたがって、抗血小板療法に対するより高い潜在的耐性を有する。図 6 B に示すように、これらの個体は、他の遺伝子型に比較して、4 g / 日の Epanova（登録商標）での 14 日間の治療後、AA レベルのより高い割合の減少を有する。類似の結果が、FADS2 SNP、rs1535（図 7 A および 7 B）および rs174583（FADS2 イントロン）に関して観察される。

40

## 【 0 1 8 4 】

[0185] 図 9 は、FADS3 遺伝子に関連する SNP である rs17156535 に関する類似の結果を示す。

## 【 0 1 8 5 】

[0186] 図 10（rs174589、FADS 遺伝子クラスタ）および図 11（rs174579、FADS 遺伝子クラスタ）は、特定の SNP に関して、マイナー・アレルよりも、メジャー・アレルに関してホモ接合体である被験体が、より高い平均および中央値ベ

50

ースライン A A レベルを有することを立証する。これらの個体において、メジャー・アレ  
 ル・ホモ接合体における A A の血漿レベルは、ベースライン血漿レベルがより低かったヘ  
 テロ接合体またはマイナー・アレルでホモ接合であるものに関する血漿レベルよりも、4  
 g / 日 E p a n o v a (登録商標)での14日間の治療により反応性である。他の S N  
 P に関しては、図 1 2 ~ 2 4 に示すように、ベースラインおよび治療後 A A レベルに対す  
 る明らかな遺伝子型寄与は見られない。

【 0 1 8 6 】

6 . 3 . 実施例 3 : n - 3 F F A 組成物は、血漿 A A レベルを減少させ、そして  
 E P A / A A 比を上昇させる際に前例のない強度を有する

6 . 3 . 1 . 薬剤

[0187] 研究薬剤 ( E p a n o v a (登録商標) ) - 各々、1 グラム ( 1 g ) の、遊離酸  
 型のオメガ - 3 P U F A を含む P U F A 組成物を含有する A 型ブタ軟ゼラチンカプセル  
 を調製した ( 「 A P I 」 ) 。カプセルを E u d r a g i t N E 3 0 - D ( E v o n i  
 k I n d u s t r i e s A G ) でコーティングした。A P I は、表 2 に提供する組成  
 を有した ( 上記実施例 2 を参照されたい ) 。

【 0 1 8 7 】

[0188] プラセボ - 対照として使用するため、オリーブオイルを含有するカプセルを調製  
 した。

【 0 1 8 8 】

6 . 3 . 2 . 研究設計

[0189] 1 2 週の二重盲検オリーブオイル対照研究を、米国、デンマーク、ハンガリー、  
 インド、オランダ、ロシア、およびウクライナで行った。被験体は、5 0 0 ~ 2 , 0 0 0  
 m g / d L の範囲の高いトリグリセリドレベルに基づいて選択された。被験体をランダム  
 に選択して、2、3、または4 グラムの E p a n o v a (登録商標)、あるいはプラセボ  
 としての4 グラムのオリーブオイルを投与した。一般的な試験設計を図 2 7 に例示し、図  
 2 8 は研究来診のタイミングをさらに同定する、より詳細な治療フロー図を提供する。研  
 究の一次終点は、ベースラインから治療終了時 ( 「 E O T 」 ) までの血漿トリグリセリド  
 レベルの変化パーセントであった。二次終点は、ベースラインから E O T までの血漿非 H  
 D L コレステロール ( 「 非 H D L - c 」 ) の変化パーセントであった。

【 0 1 8 9 】

6 . 3 . 3 . 結果

[0190] 図 2 9 は、すべての被験体の性質を示し、「 A E 」は「副作用」の略語であり、  
 そして「 S A E 」は「深刻な副作用」の略語である。

【 0 1 9 0 】

[0191] 総数 1 , 3 5 6 人の被験体をまずスクリーニングし、そしてこれらのうち 3 9 9  
 人が研究に参加するよう選択された。3 9 9 人の被験体のうち、9 9 人にはオリーブオイ  
 ルプラセボを投与し、1 0 0 人には E p a n o v a (登録商標) 2 g / 日を ; 1 0 1 人  
 には E p a n o v a (登録商標) 3 g / 日を ; そして 9 9 人には E p a n o v a (登録商標  
 ) 4 g / 日を投与した。表 4 は、米国心肺血液研究所によって作成された、成人における  
 高い血中コレステロールの検出、評価および治療に関する専門家委員会の第三の報告書 ( 40  
 成人治療委員会 I I I ) に記載されるような望ましいレベルと比較した、ランダム化時点  
 ( 治療前 ) での被験体の平均トリグリセリド ( T G ) およびコレステロール測定値を示す  
 。

【 0 1 9 1 】

【表 5】

表 4					
パラメータ	望ましい (mg/dL) <sup>1</sup>	試験のためにランダム化した患者			
		4 g/日	3 g/日	2 g/日	オリーブオイル
TG	<150	655	715	717	686
HDL-C	>40	29	28	27	29
LDL-C	<100	90	81	77	78
非-HDL-C	<130	225	215	205	215
VLDL-C	<30	126	124	123	125

<sup>1</sup>NCEP ATP III, September 2002

## 【0192】

【0192】オリーブオイルを投与された患者のうち、全部で5人が、以下の理由：同意の撤回（1）、追跡調査できず（1）、および他の理由（3）によって研究から除かれた。Epanova（登録商標）2g/日を投与された患者のうち、全部で7人が以下の理由：副作用（5）、同意の撤回（1）、および他の理由（1）によって研究から除かれた。Epanova（登録商標）3g/日を投与された患者のうち、全部で14人が以下の理由：副作用（7）、ノンコンプライアンス（2）、同意の撤回（1）、追跡調査できず（3）および他の理由（1）によって研究から除かれた。Epanova（登録商標）4g/日を投与された患者のうち、全部で9人が以下の理由：副作用（5）、ノンコンプライアンス（1）、同意の撤回（2）、および他の理由（1）によって研究から除かれた。

## 【0193】

【0193】Epanova（登録商標）は、すべての用量で、トリグリセリド減少の一次終点、および非HDLコレステロール（総コレステロールレベルからHDLコレステロールレベルを減じたもの）（「非HDL-C」）の二次終点を達成し、そしてアテローム原性の多数の確立されたマーカー：アポB、アポCIII、RLP、およびLpPLA2の統計的に有意な減少を生じた（データ未提示）。同時スタチン療法を受けている患者においては、Epanova（登録商標）は、非常に重要な脂質パラメータ：TG；非HDL-C；HDL-C；総コレステロール（TC）；およびTC/HDL-Cに対して付加的な効力を提供した（データ未提示）。

## 【0194】

【0194】Epanova（登録商標）中、最も豊富なオメガ-3 LC-PUFAの3種であるEPA、DHA、およびDPAの血漿レベルを、ベースラインおよび治療終了時（EOT）に測定し、オメガ-6 LC-PUFA、アラキドン酸（AA）の血漿レベルも測定した。以下の表5は、EPA、DHA、DPA、およびAAの平均および中央値ベースラインおよび治療終了時（EOT）血漿レベル（ $\mu\text{g/mL}$ ）を別個に表にする。

## 【0195】



【表 6 - 1】

表 5 (ベースラインおよびEOT絶対血漿値)			
		ベースライン	EOT
平均			
EPA	2g	36.6	126.8
	3g	41.4	174.7
	4g	38.9	199.7
DHA	2g	106.6	159.9
	3g	113.7	183.6

10

【 0 1 9 6 】

【表 6 - 2】

表 5 (ベースラインおよびEOT絶対血漿値)			
		ベースライン	EOT
	4g	104.8	188.8
DPA	2g	37.6	61.77
	3g	38.71	69.36
	4g	36.84	69.73
AA	2g	377.9	327.4
	3g	394.9	344
	4g	393.9	298.1
中央値			
		ベースライン	EOT
EPA	2g	26.7	104
	3g	30.7	141.9
	4g	25.7	170
DHA	2g	93.5	148.3
	3g	97.4	156.9
	4g	91.8	169.1
DPA	2g	35.23	54.59
	3g	34.71	58.56
	4g	32.53	66.03
AA	2g	358.4	279.2
	3g	368.8	313.8
	4g	363.4	274.2

## 【0197】

EPA、DHA、DPA、およびAAのベースライン血漿値は、治療アーム間の被験体の有効なランダム化を示す。ベースラインでのEPA：AA比は、約0.10（以下の表8を参照されたい）であった。

## 【0198】

[0195] 図30A～30Eは、EVOLVE試験の治療アーム各々に関する、EPA（図30A）、DHA（図30B）、DPA（図30C）およびAA（図30D）に関する、

10

20

30

40

50

平均ベースラインおよび治療終了時（「EOT」）血漿レベル（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）をプロットする。図30Eは、関連しないJELIS試験に関して先に報告された値（「JELIS」）に対して、各治療アームおよび対照（オリーブオイル）アームに関する平均ベースラインおよびEOT EPAレベルを比較する。JELIS試験中の日本人被験体は、より高いベースラインEPAレベルを有したことに注目されたい。図31A～31Dは、EPA（図31A）、DHA（図31B）、DPA（図31C）およびAA（図31D）に関する、中央値ベースラインおよび治療終了時（EOT）血漿レベル（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）をプロットする。

【0199】

[0196]以下の表6は、EPA、DHA、DPA、およびAAに関するベースラインからEOTへの絶対血漿レベル（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の平均変化および中央値変化を表にする。

10

【0200】

【表7】

表6 (血漿レベルの絶対変化)				
ベースラインからEOTへの平均変化 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
	AA	EPA	DPA	DHA
2g	-50.5	90.2	24.17	53.3
3g	-50.9	133.3	30.65	69.9
4g	-95.8	160.8	32.89	84
ベースラインからEOTへの中央値変化 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
	AA	EPA	DPA	DHA
2g	-79.2	77.3	19.36	54.8
3g	-55	111.2	23.85	59.5
4g	-89.2	144.3	33.5	77.3

20

30

【0201】

[0197]図32Aおよび32Bは、EVOLVE試験の治療アーム各々に関する、AA、DHA、EPA、およびDPAの絶対血漿レベル（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）のベースラインからEOTへの変化を示す、上記表中のデータをプロットし、図32Aはベースラインからの平均変化をプロットし、そして図32Bは中央値変化を示す。

【0202】

[0198]以下の表7は、EPA、DHA、DPA、およびAAの平均および中央値血漿レベルのベースラインからEOTへの変化割合を別個に表にする。表7はまた、EPA、DHA、およびAAに関するLS平均変化（%）も提示する。

40

【0203】

【表 8】

表 7				
ベースラインからEOTへの平均変化割合				
	AA	EPA	DPA	DHA
2g	-10.5	410.8	86.08	69
3g	-11.2	538.1	96.59	88.4
4g	-18	778.3	131.66	106
ベースラインからEOTへの中央値変化割合				
	AA	EPA	DPA	DHA
2g	-15.6	253.9	75.3	61.2
3g	-17.9	317	68.6	61.9
4g	-25.9	404.8	74.87	65.5
LS 平均変化 (%)				
	AA	EPA	DPA	DHA
2g	-15.14	267.04	--	56.72
3g	-15.98	331.86	--	64.07
4g	-23.2	406.32	--	71.77

## 【0204】

[0199] 図33Aは、EVOLVE試験の治療アーム各々における、AA、DHA、EPA、およびDPAに関するベースラインの割合としての、ベースラインからEOTへの平均変化をプロットし、そして図33BはベースラインからEOTへの中央値変化パーセントをプロットする。

## 【0205】

[0200] 以下の表8は、EVOLVE試験の治療アーム各々に関する開始時および治療終了時のEPA/AA比を提示する。

## 【0206】

10

20

30

【表 9】

表 8 EPA/AA 比		
	ベースライン	EOT
平均		
2g	0.096851	0.387294
3g	0.104837	0.507849
4g	0.098756	0.669909
中央値		
2g	0.074498	0.372493
3g	0.083243	0.452199
4g	0.070721	0.619985

10

## 【0207】

20

[0201]表 5 ~ 7 および図 30 ~ 33 からわかるように、Epanova (登録商標) の 12 週間治療は、EPA、DHA、および DPA の血漿レベルの劇的な増加を引き起こした。例えば、2g 用量では、EPA 血漿レベルにおけるベースラインから EOT の平均変化割合は 411% であり；4g 用量では 778% であった。EPA 血漿レベルにおける中央値変化割合は、それぞれ、254% および 405% であった。2g 用量では、DHA 血漿レベルにおけるベースラインから EOT への平均変化割合は 69% であり；4g 用量では、平均変化割合は 106% であった。DHA 血漿レベルにおける中央値変化割合はより劇的でないようであり、2g Epanova (登録商標) では 61.2% の変化であり、そして 4g では 65.5% の変化であった。

## 【0208】

30

[0202]EPA、DHA、および DPA の血漿レベルにおける増加には、血漿 AA レベルの有意な減少が付随し、4g 投薬措置は、 $95.8 \mu\text{g}/\text{mL}$  の平均減少および  $89.2 \mu\text{g}/\text{mL}$  の中央値減少を達成し、これは 18% の平均減少割合、25.9% の中央値変化割合、および 23.2% の LS 平均変化に相当する。アラキドン酸投与にも関わらず、血漿アラキドン酸レベルの減少が観察されたことに注目すべきであり、これはこの試験で用いた Epanova (登録商標) バッチ中の 2.446% (a/a) で存在した。

## 【0209】

[0203]EPA 血漿レベルの増加およびそれと同時の AA 血漿レベルの減少により、表 8 に示すように、EPA/AA 比の有意な改善が引き起こされ、これは、4g 用量で、ベースラインでのおよそ 0.10 から EOT でのおよそ 0.67 (平均) および 0.62 (中央値) である。

40

## 【0210】

[0204]Epanova (登録商標) 中のオメガ - 3 PUFA の極端に高い生物学的利用能によって、オメガ - 3 種およびアラキドン酸の間の pK 反応の相違が明らかになった。図 34 は、EPANOVA の 2g および 4g 用量間の EPA、DHA、DPA、および AA の血漿レベルにおけるベースラインから中央値変化割合の変化率 (絶対値) をプロットする。以下の表 9 は、この結果を表にする。

## 【0211】

【表 10】

表 9 (ベースラインからの中央値変化割合における変化率) (絶対値)			
EPA	DHA	DPA	AA
0.594328476	0.070261438	0.005710491	0.66025641

10

## 【0212】

[0205] Epanova (登録商標)用量を1日あたり2gから4gに倍加した際、DHAおよびDPAの血漿レベルにほとんどまたはまったく増加がないことを考慮すると、ベースラインからの中央値変化割合の変化率(傾斜)はほぼゼロであり、用量をさらに増加させても、DHAおよびDPA血漿レベルにはさらなる増加はほとんど見られないと予測される。反応の類似のプラトー化は、トリグリセリドレベル、HDL-cレベル、および非HDL-cレベルで見られる(データ未提示)。

## 【0213】

[0206] 対照的に、EPAに関する変化率は高く、傾斜は0.59であり; Epanova (登録商標)投薬量を4g/日より高く増加させることによって、EPA血漿レベルのさらなる増加が得られると预期される。重要なことに、Epanova (登録商標)用量を1日あたり2gから4gに倍加した際のAAレベルの変化率は、EPAに関するものよりさらに高く; Epanova (登録商標)投薬量を4g/日より高く増加させた際には、AA血漿レベルのさらなる減少が预期される。したがって、Epanova (登録商標)は、AAレベルを減少させる能力において、前例がない強度を示す。

20

## 【0214】

[0207] 本出願で引用するすべての刊行物、特許、特許出願および他の文書は、各個々の刊行物、特許、特許出願および他の文書が、すべての目的のために本明細書に援用されると個々に示されるのと同じ度合いまで、すべての目的のために、その全体が本明細書に援用される。

30

## 【0215】

[0208] 多様な特定の態様が例示され、そして記載されているが、本発明(単数または複数)の精神および範囲から逸脱することなく、多様な変化を作製可能であることが認識されるであろう。

【 図 1 】

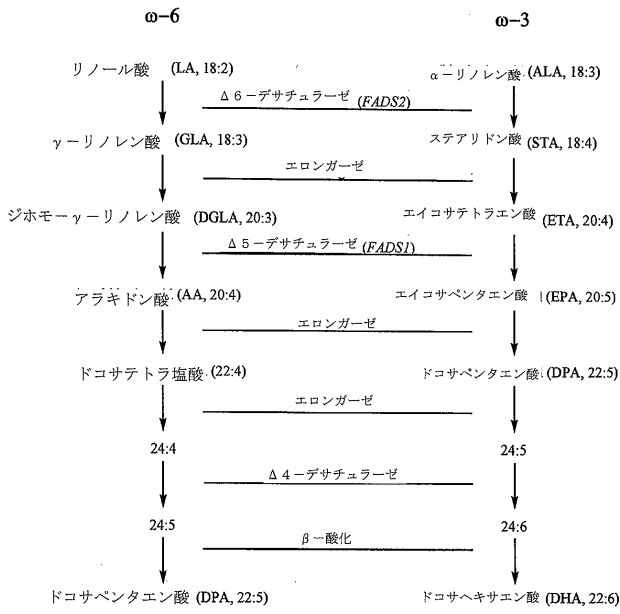


図 1

【 図 2 】

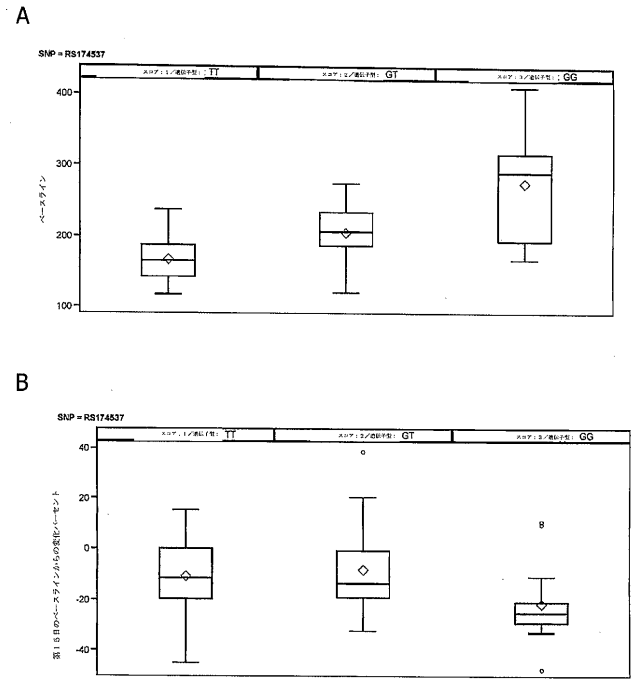


図 2

【 図 3 】

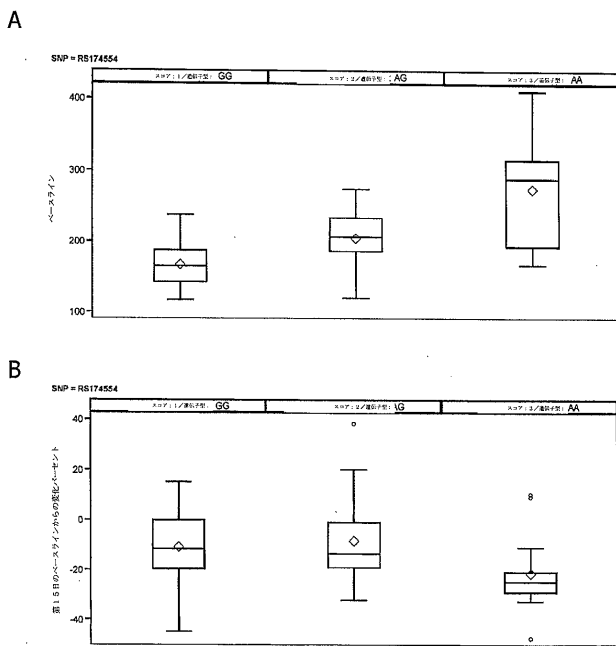


図 3

【 図 4 】

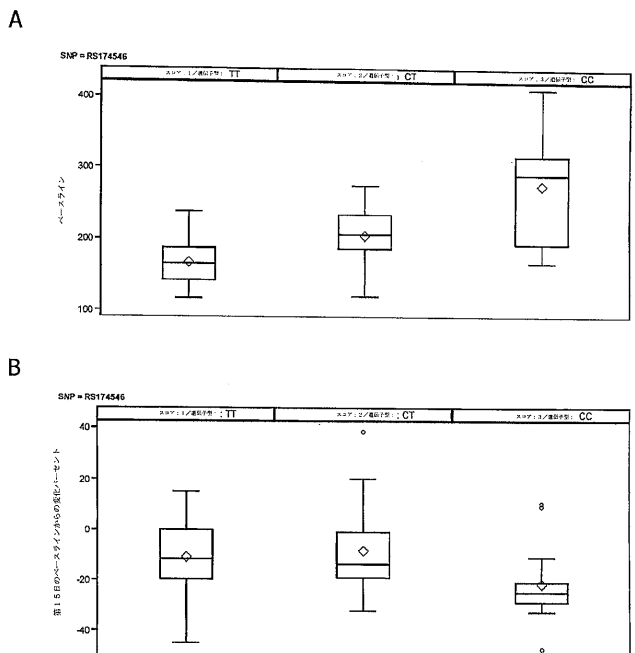


図 4

【 図 5 】

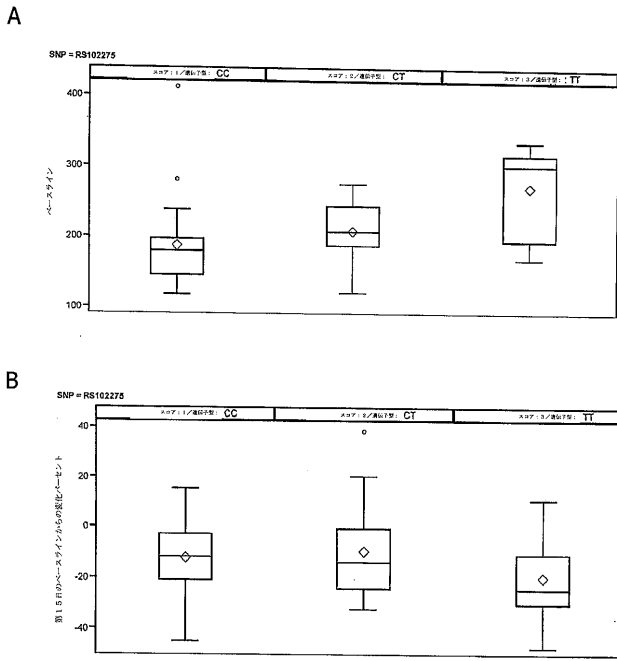


図 5

【 図 6 】

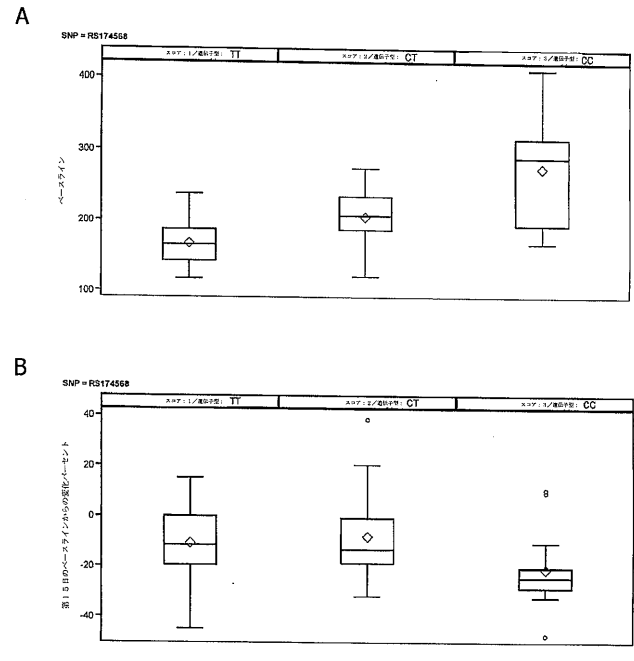


図 6

【 図 7 】

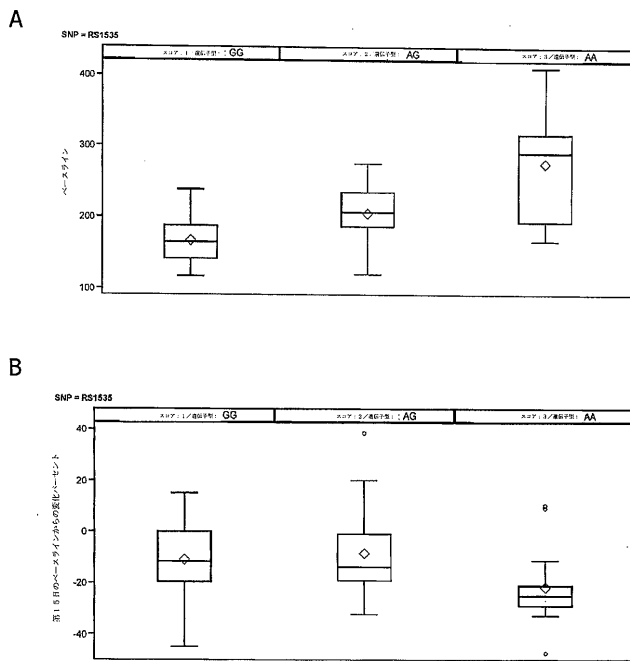


図 7

【 図 8 】

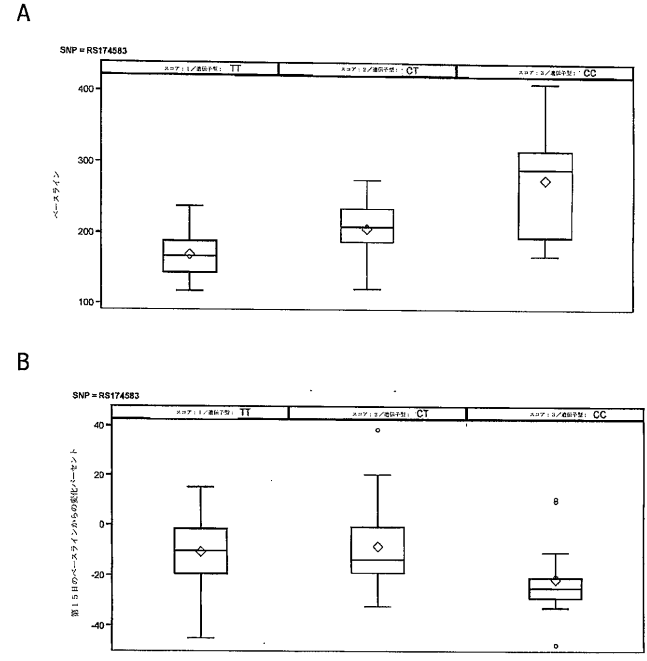


図 8



【 図 9 】

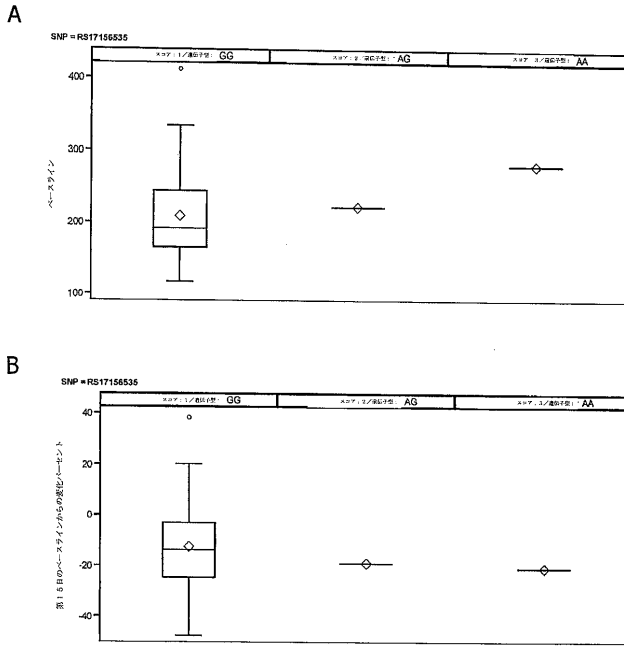


図 9

【 図 10 】

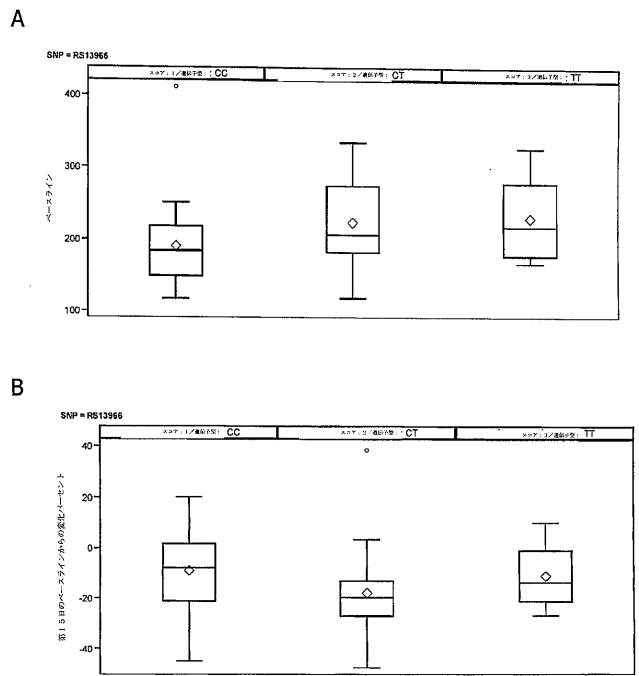


図 10

【 図 11 】

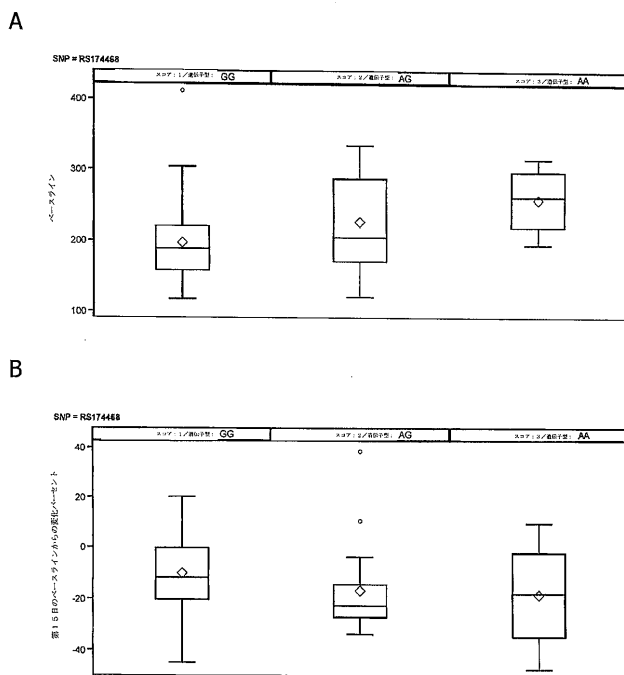


図 11

【 図 12 】

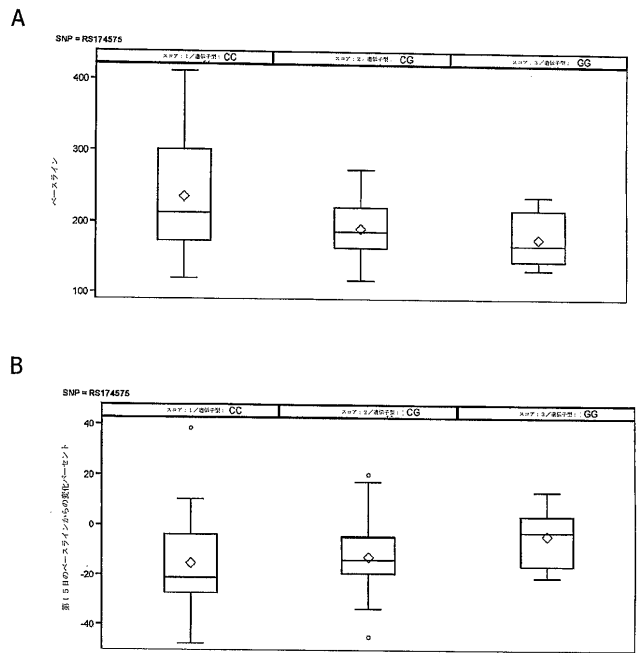


図 12

【 図 1 3 】

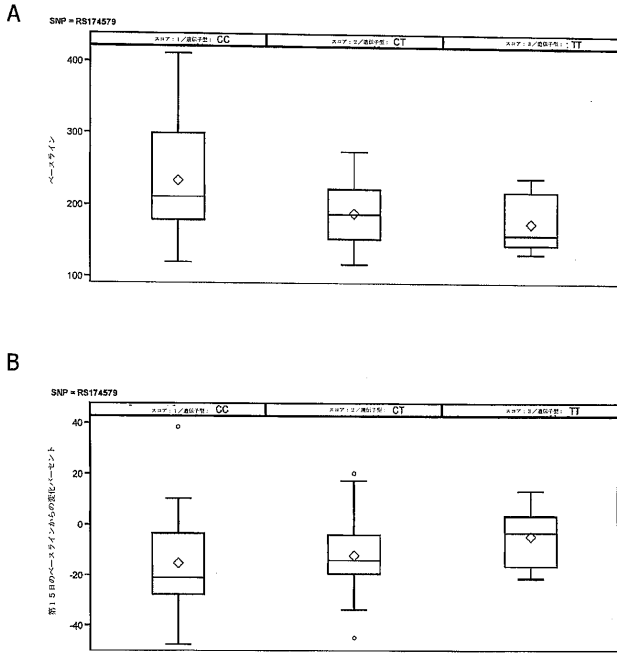


図 1 3

【 図 1 4 】

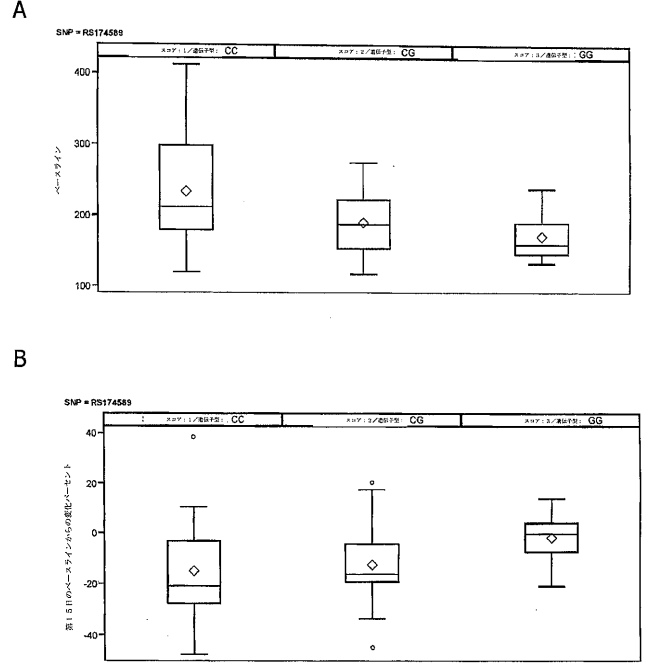


図 1 4

【 図 1 5 】

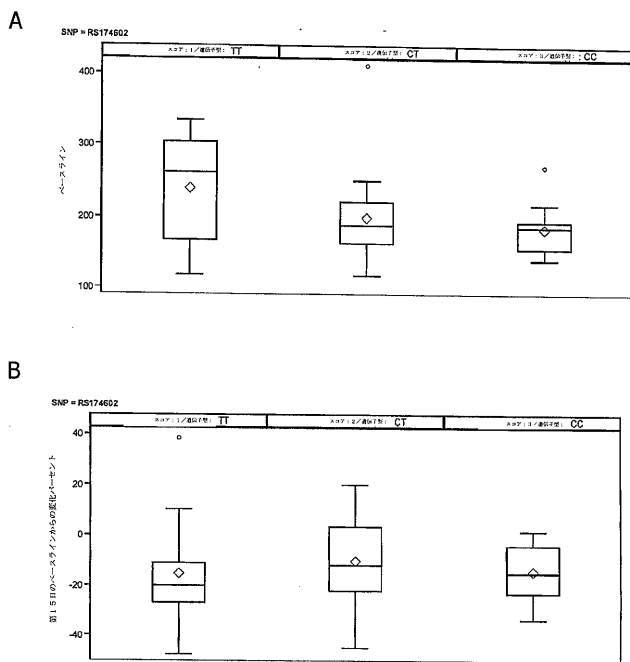


図 1 5

【 図 1 6 】

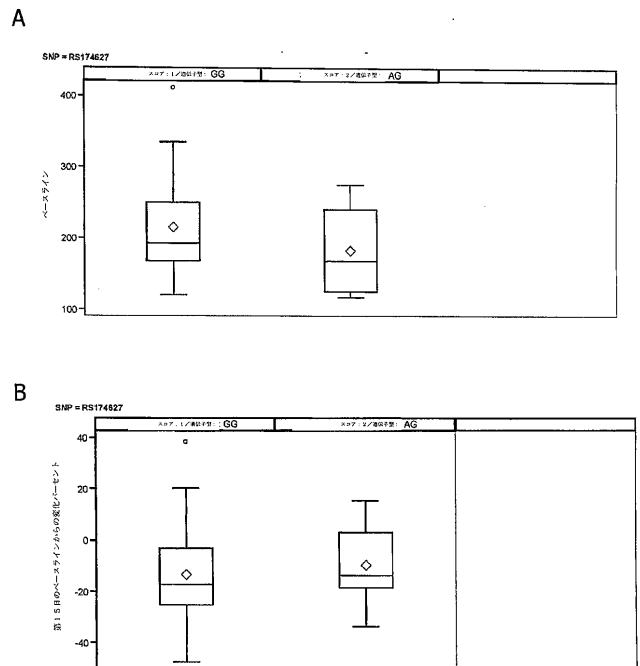


図 1 6

【 図 17 】

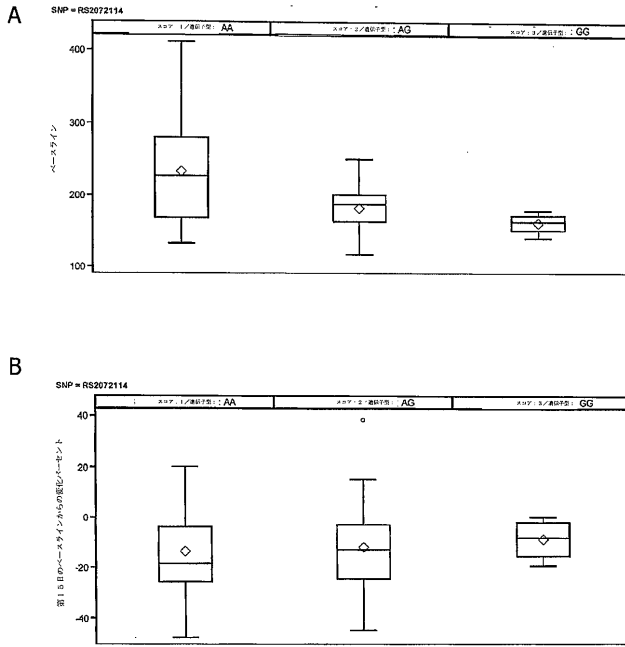


図 17

【 図 18 】

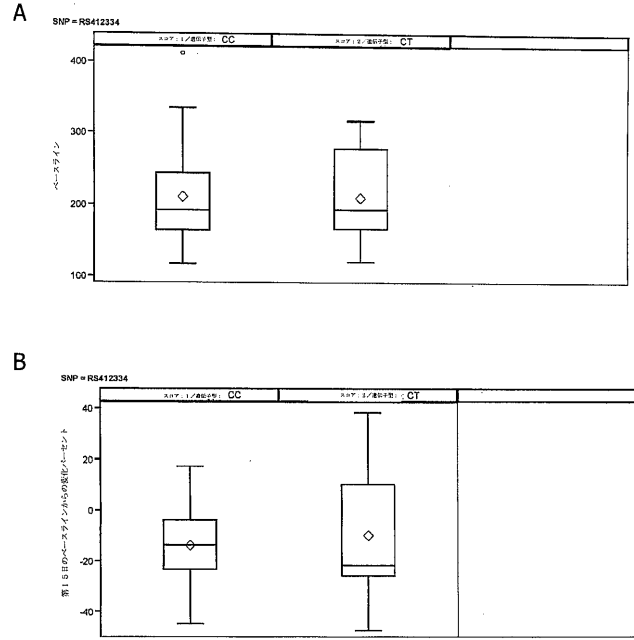


図 18

【 図 19 】

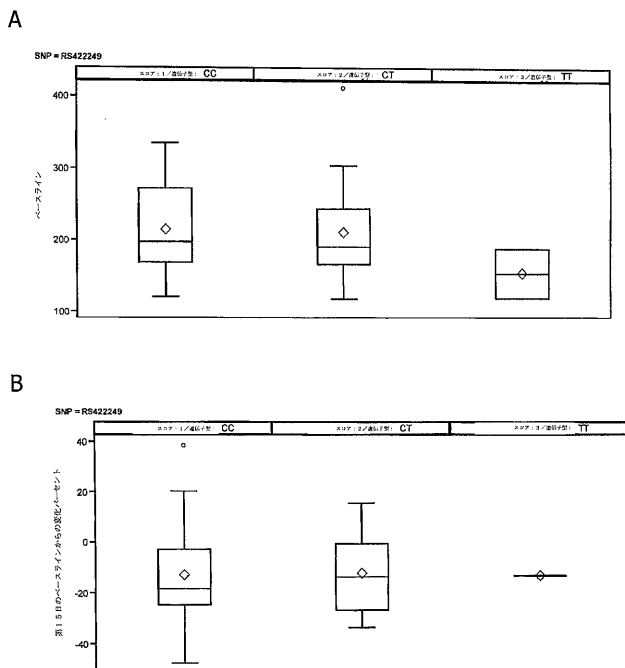


図 19

【 図 20 】

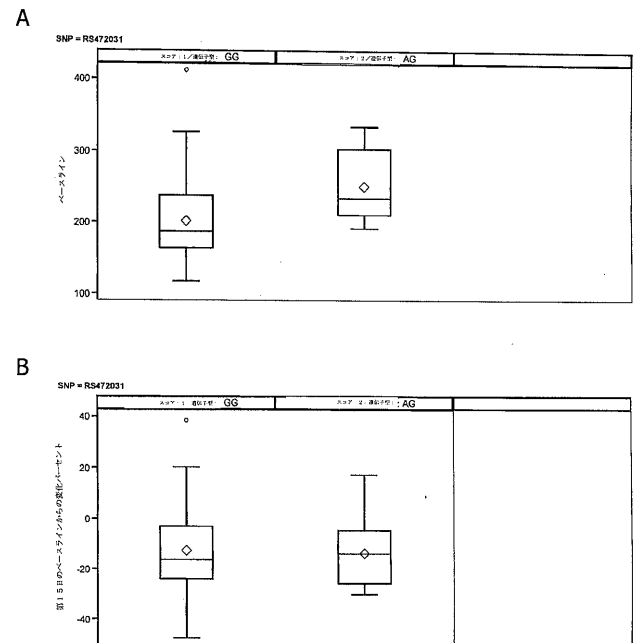
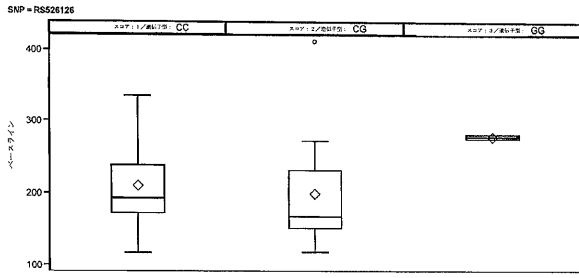


図 20

【 図 2 1 】

A



B

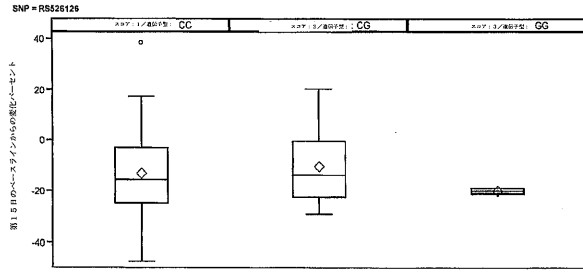
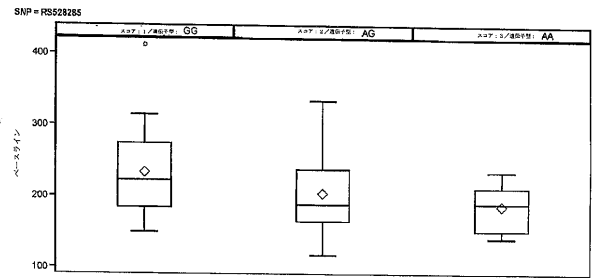


図 2 1

【 図 2 2 】

A



B

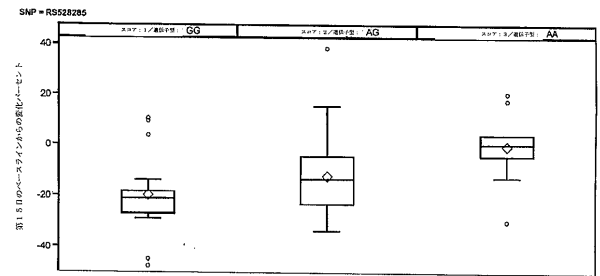
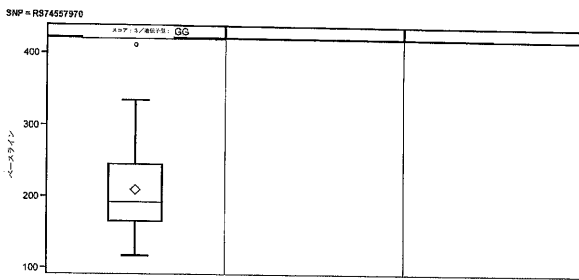


図 2 2

【 図 2 3 】

A



B

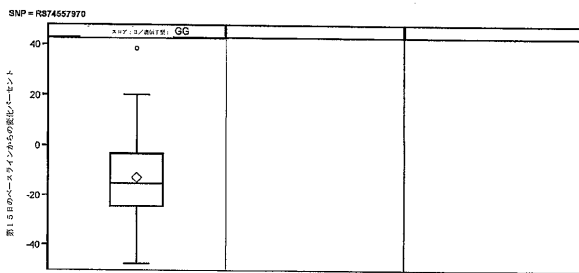
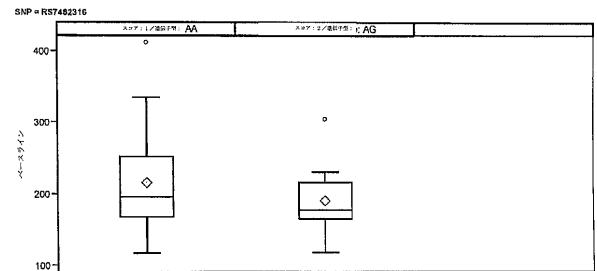


図 2 3

【 図 2 4 】

A



B

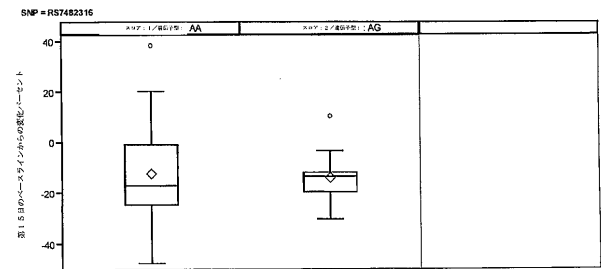


図 2 4

【 図 2 5 】

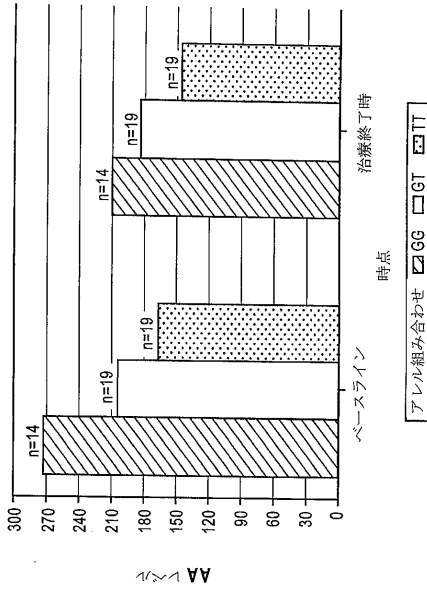


図 2 5

【 図 2 6 】

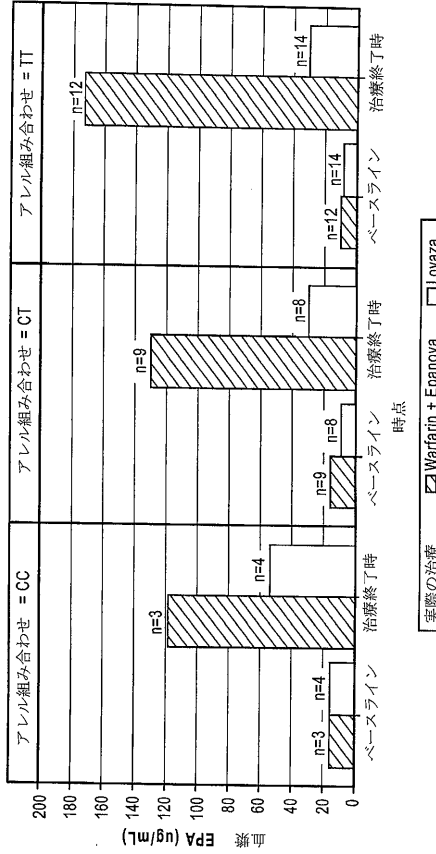
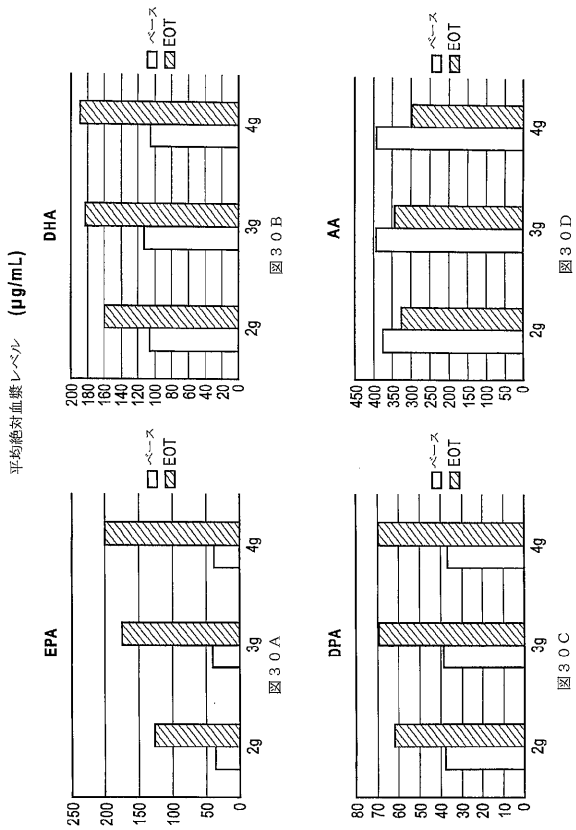


図 2 6

【 図 3 0 - 1 】



【 図 3 0 - 2 】

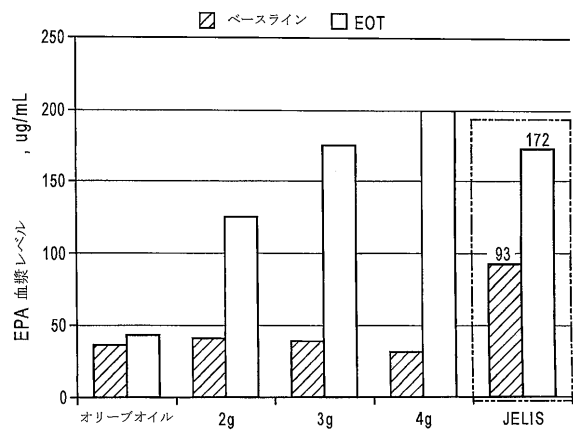
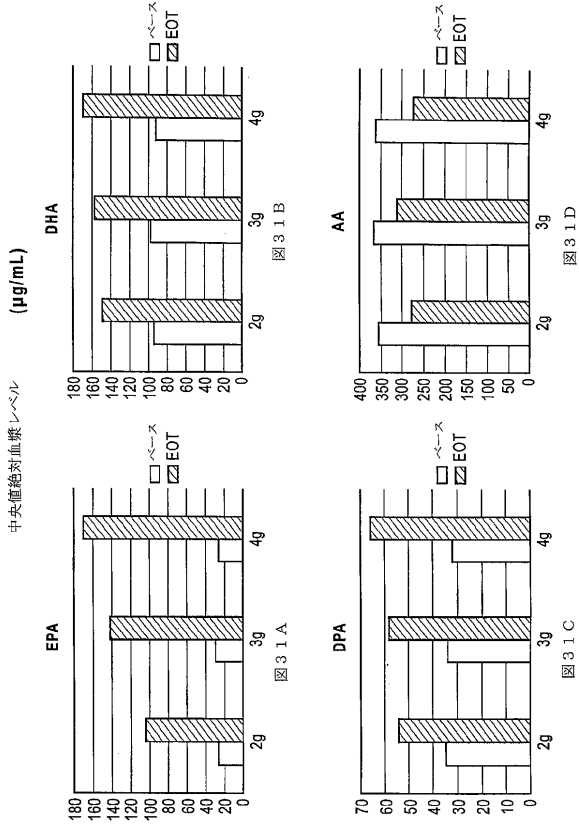


図 3 0 E

【 図 3 1 1 】



【 図 3 2 - 1 】

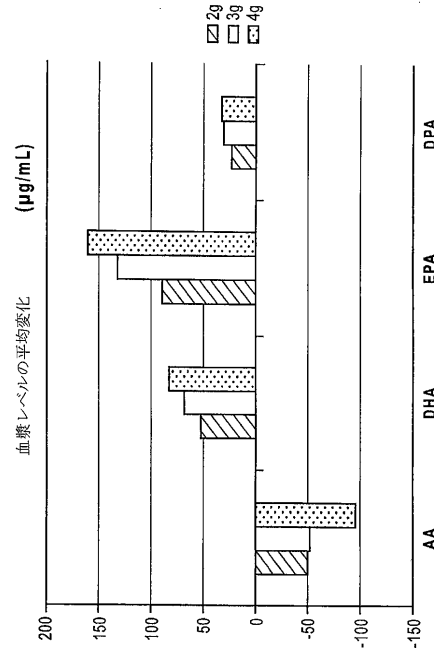


図 3 2 A

【 図 3 2 - 2 】

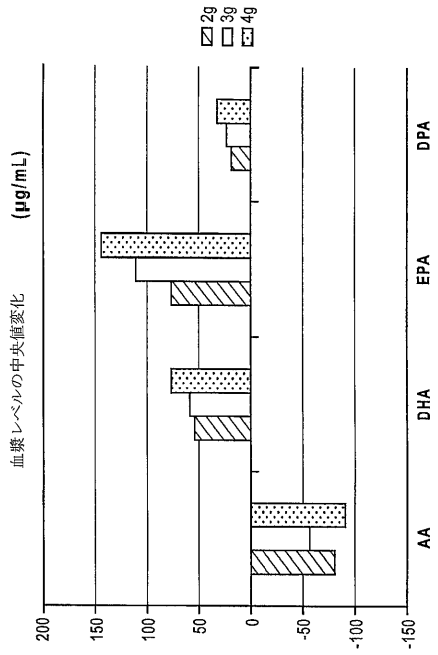


図 3 2 B

【 図 3 3 - 1 】

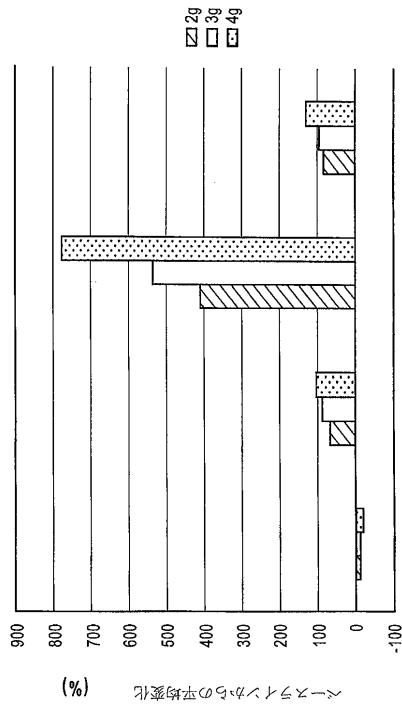


図 3 3 A

【 図 3 3 - 2 】

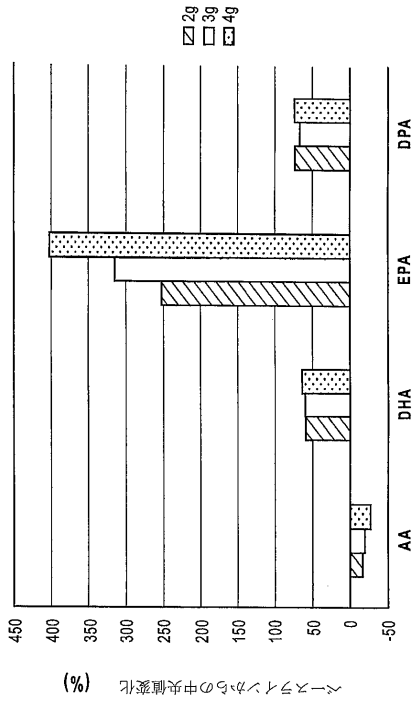


図 3 3 B

【 図 3 4 】

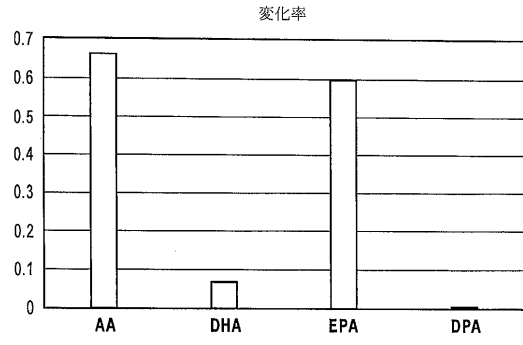


図 3 4

【 図 27 】

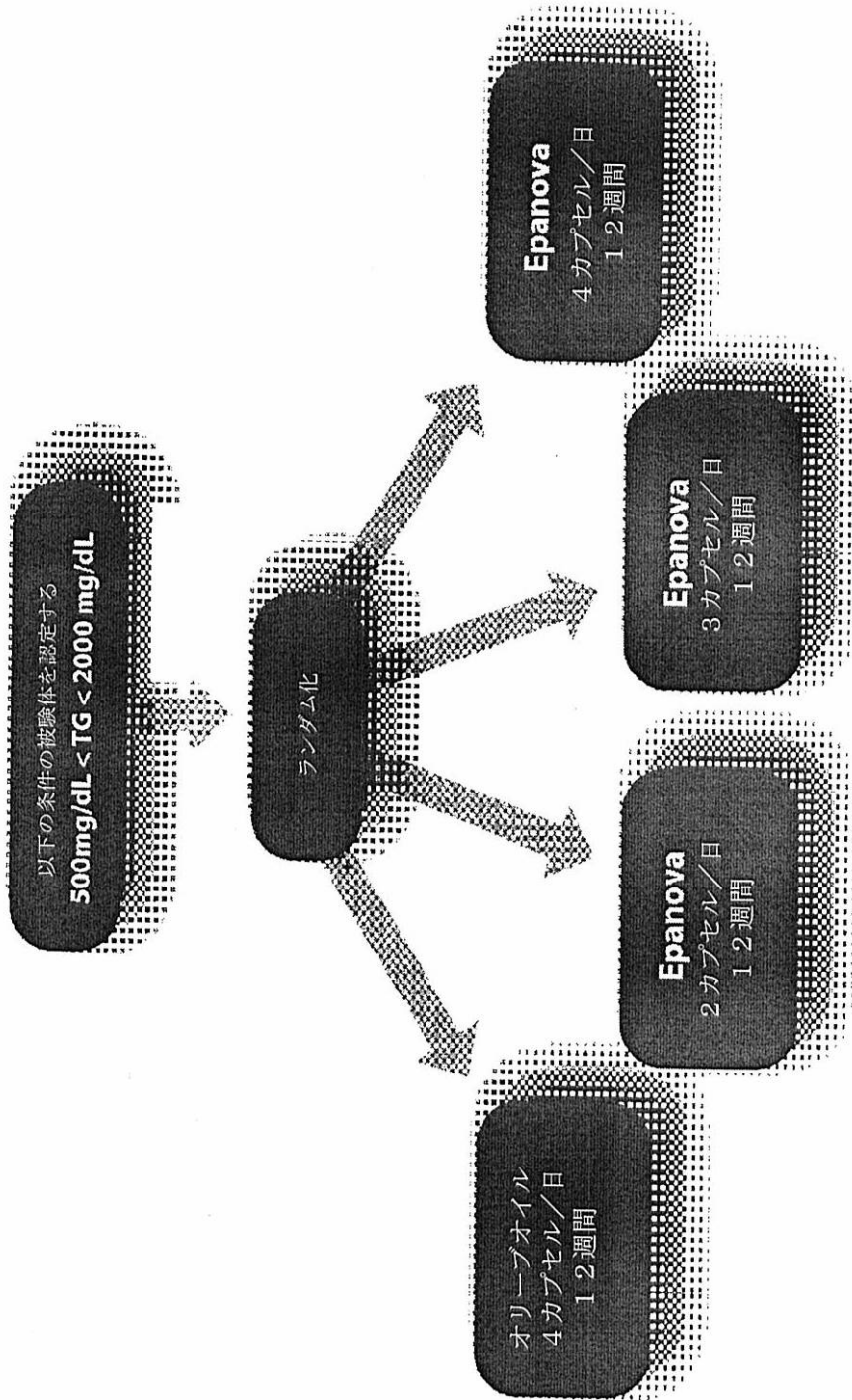


図 27



【 図 2 8 】

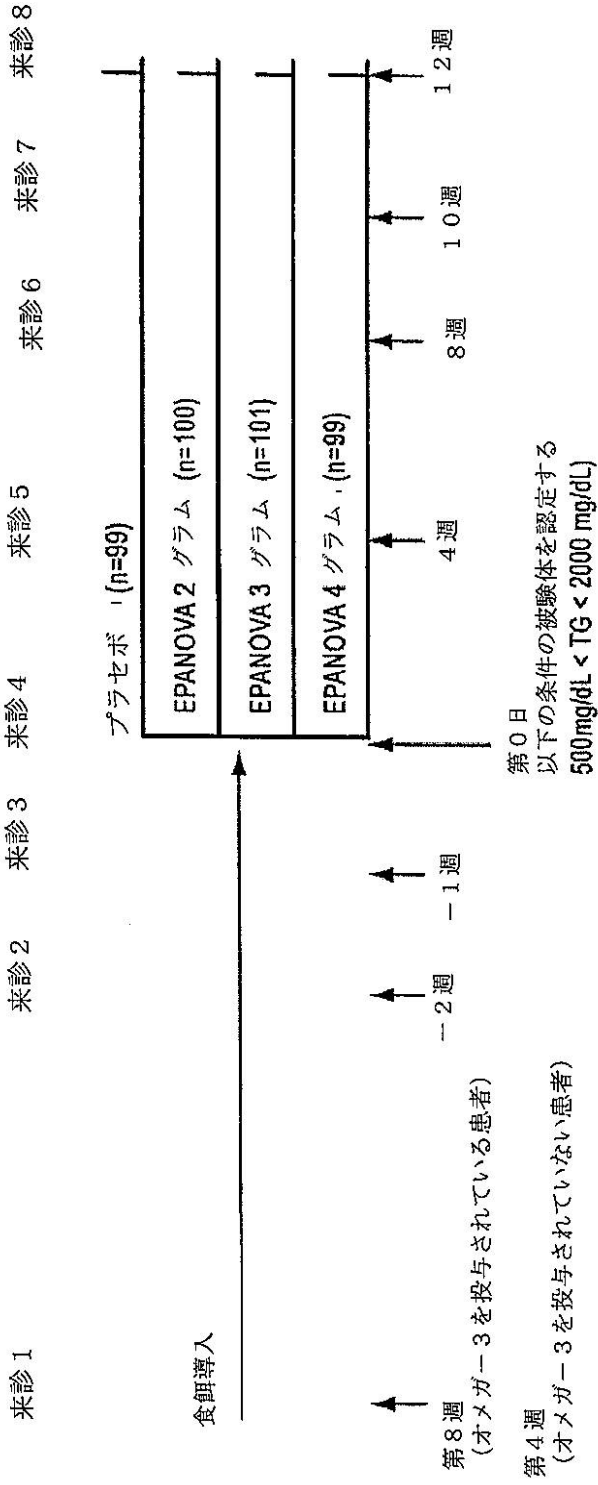


図 2 8

【 図 2 9 】

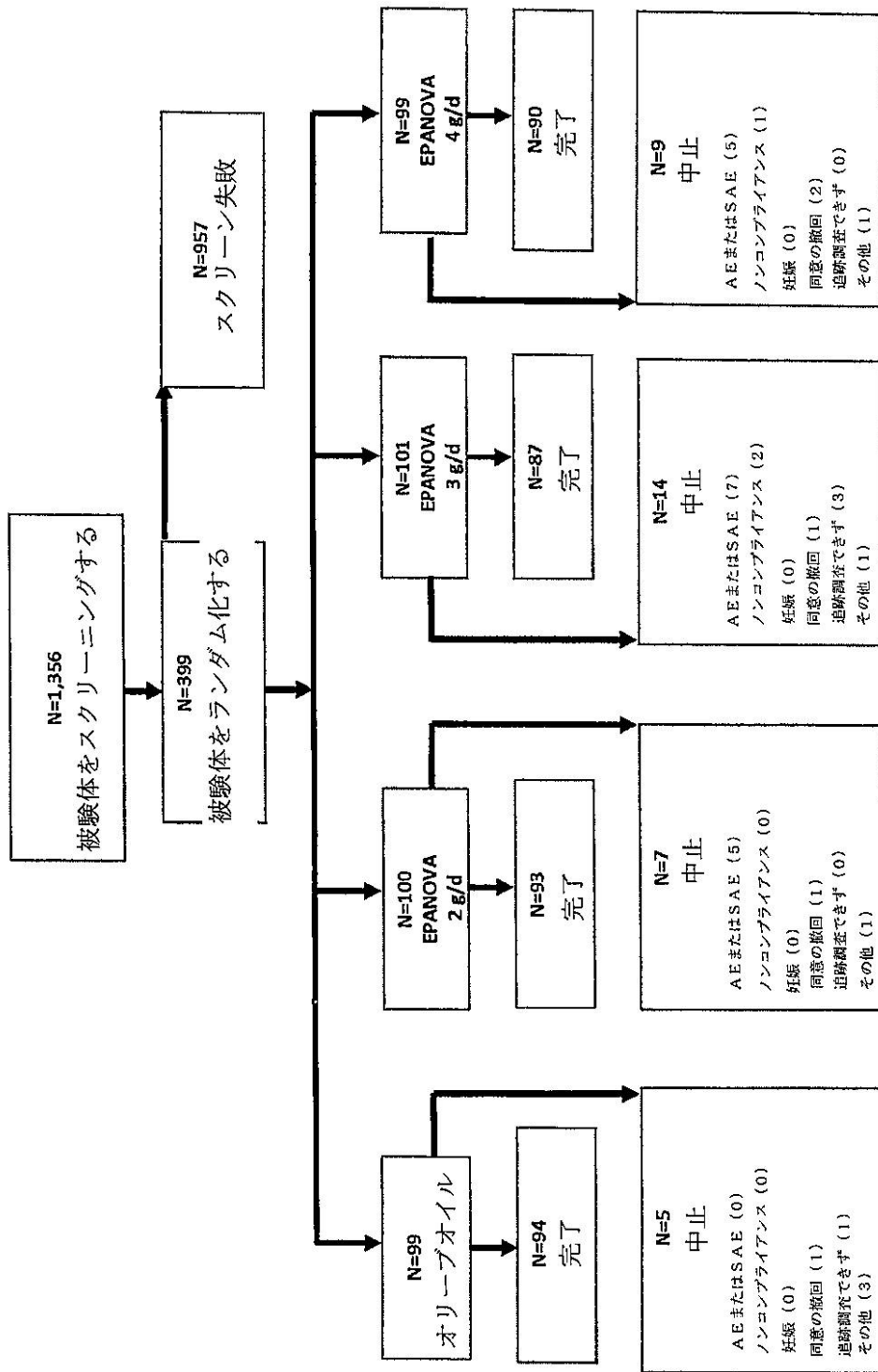


図 2 9

- 【 手続 補正書 】
- 【 提出日 】 平成26年5月15日 (2014.5.15)
- 【 手続 補正 1 】
- 【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲
- 【 補正対象項目名 】 全文
- 【 補正方法 】 変更
- 【 補正の内容 】
- 【 特許請求の範囲 】
- 【 請求項 1 】

効率的変換者であり、そして抗血小板療法が臨床的に示される被験体において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するために用いる医薬組成物であって：

オメガ - 3 l c - P U F A を含む組成物（「オメガ - 3 組成物」）の有効量を含む前記組成物。

【請求項 2】

前記組成物の投与前に、被験体が効率的変換者であるかどうかが決定される、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 3】

被験体が効率的変換者であるかどうかを決定することが、F A D S 1、F A D S 2、および F A D S 3 からなる群より選択される、1 またはそれより多い遺伝子に関連する 1 またはそれより多い多型で、被験体の遺伝子型を決定することを含む、請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 4】

被験体が効率的変換者であるかどうかを決定することが、被験体由来の試料において、アラキドン酸レベルを測定することを含む、請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 5】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿中のアラキドン酸（A A）濃度を少なくとも 5 % 減少させるのに有効である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 6】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも 5 0 μ g / m L 減少させるのに有効である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 7】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿 E P A / A A 比を少なくとも 0 . 2 5 に増加させるのに有効である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 8】

オメガ - 3 組成物が n - 3 F F A 組成物である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 9】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 5 0 % ( a / a ) の E P A を含む、請求項 8 の医薬組成物。

【請求項 1 0】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 1 5 % ( a / a ) の D H A をさらに含む、請求項 9 の医薬組成物。

【請求項 1 1】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 2 . 5 % ( a / a ) の D P A をさらに含む、請求項 1 0 の医薬組成物。

【請求項 1 2】

オメガ - 3 組成物の量が 4 g / 日 を超えない、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 1 3】

必要な被験体に抗血小板療法を提供するために用いる、オメガ - 3 組成物の有効量を含む医薬組成物であって：

（ a ）被験体が効率的変換者であるかどうかが決定され；そして

（ b ）効率的変換者と決定された被験体において、（ i ）前記組成物、および（ i i ）有効量の抗血小板剤を補助的に投与することを含む、前記組成物。

【請求項 1 4】

被験体が効率的変換者であるかどうかを決定することが、F A D S 1、F A D S 2、および F A D S 3 からなる群より選択される、1 またはそれより多い遺伝子に関連する 1 またはそれより多い多型で、被験体の遺伝子型を決定することを含む、請求項 1 3 の医薬組成物。

## 【請求項 15】

被験体が効率的変換者であるかどうかを決定することが、被験体由来の試料において、アラキドン酸レベルを測定することを含む、請求項 13 の 医薬組成物。

## 【請求項 16】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿中のアラキドン酸 (AA) 濃度を少なくとも 5 % 減少させるのに有効である、請求項 13 の 医薬組成物。

## 【請求項 17】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも 50 μg / mL 減少させるのに有効である、請求項 13 の 医薬組成物。

## 【請求項 18】

オメガ - 3 組成物の量が、血漿 EPA / AA 比を少なくとも 0.25 に増加させるのに有効である、請求項 13 の 医薬組成物。

## 【請求項 19】

オメガ - 3 組成物が n - 3 FFA 組成物である、請求項 13 の 医薬組成物。

## 【請求項 20】

n - 3 FFA 組成物が少なくとも 50 % (a / a) の EPA を含む、請求項 19 の 医薬組成物。

## 【請求項 21】

n - 3 FFA 組成物が少なくとも 15 % (a / a) の DHA をさらに含む、請求項 20 の 医薬組成物。

## 【請求項 22】

n - 3 FFA 組成物が少なくとも 2.5 % (a / a) の DPA をさらに含む、請求項 21 の 医薬組成物。

## 【請求項 23】

オメガ - 3 組成物の量が 4 g / 日 を超えない、請求項 13 の 医薬組成物。

## 【請求項 24】

抗血小板剤がクロピドグレル二硫酸塩およびアスピリンからなる群より選択される、請求項 13 の 医薬組成物。

## 【請求項 25】

抗血小板剤がクロピドグレル二硫酸塩である、請求項 24 の 医薬組成物。

## 【請求項 26】

患者を抗血小板剤で治療するために用いる、n - 3 FFA 組成物の有効量を含む医薬組成物であって：

(a) 療法的に有効な量の血小板凝集阻害剤が投与され；そして

(b) 有効量の前記医薬組成物が補助的に投与される

前記組成物。

## 【請求項 27】

n - 3 FFA 組成物の量が、血漿中のアラキドン酸 (AA) 濃度を少なくとも 5 % 減少させるのに有効である、請求項 26 の 医薬組成物。

## 【請求項 28】

n - 3 FFA 組成物の量が、血漿アラキドン酸濃度を少なくとも 25 μg / mL 減少させるのに有効である、請求項 26 の 医薬組成物。

## 【請求項 29】

n - 3 FFA 組成物の量が、血漿 EPA / AA 比を少なくとも 0.25 に増加させるのに有効である、請求項 26 の 医薬組成物。

## 【請求項 30】

n - 3 FFA 組成物が少なくとも 50 % (a / a) の EPA を含む、請求項 26 の 医薬組成物。

## 【請求項 31】

n - 3 FFA 組成物が少なくとも 15 % (a / a) の DHA をさらに含む、請求項 3

0 の医薬組成物。

## 【請求項 3 2】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 2 . 5 % ( a / a ) の D P A をさらに含む、請求項

3 1 の医薬組成物。

## 【請求項 3 3】

n - 3 F F A 組成物の量が 4 g / 日を超えない、請求項 2 6 の医薬組成物。

## 【請求項 3 4】

抗血小板剤が、クロピドグレル二硫酸塩およびアスピリンからなる群より選択される、請求項 2 6 の医薬組成物。

## 【請求項 3 5】

抗血小板剤がクロピドグレル二硫酸塩である、請求項 3 4 の医薬組成物。

## 【請求項 3 6】

率的変換者であり、そして抗血小板療法が臨床的に示される被験体において、抗血小板療法に対する耐性を治療するか、逆転させるか、阻害するか、または防止するために用いる医薬組成物の製造における、オメガ - 3 組成物の使用。

## 【請求項 3 7】

必要な被験体に抗血小板療法を提供するために用いる医薬組成物の製造における、オメガ - 3 組成物の使用であって：

( a ) 被験体が効率的変換者であるかどうか決定され；そして

( b ) 効率的変換者と決定された被験体において、( i ) 前記組成物、および ( i i ) 有効量の抗血小板剤を補助的に投与することを含む、前記使用。

## 【請求項 3 8】

患者を抗血小板剤で治療するために用いる医薬組成物の製造における、n - 3 F F A 組成物の使用であって：

( a ) 療法的に有効な量の血小板凝集阻害剤が投与され；そして

( b ) 有効量の前記医薬組成物が補助的に投与される前記使用。

## 【請求項 3 9】

オメガ - 3 組成物；および

抗血小板剤

を含む単位投薬型であって、オメガ - 3 組成物がカプセル内に含有され、そして抗血小板剤が前記カプセル外部上にコーティングされている、前記投薬型。

## 【請求項 4 0】

抗血小板剤が、クロピドグレル二硫酸塩またはアスピリンである、請求項 3 9 の単位投薬型。

## 【請求項 4 1】

抗血小板剤がクロピドグレル二硫酸塩である、請求項 4 0 の単位投薬型。

## 【請求項 4 2】

オメガ - 3 組成物の少なくとも 0 . 5 g が被包されている、請求項 3 9 の単位投薬型。

## 【請求項 4 3】

オメガ - 3 組成物が n - 3 F F A 組成物である、請求項 3 9 の単位投薬型。

## 【請求項 4 4】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 5 0 % ( a / a ) の E P A を含む、請求項 4 3 の単位投薬型。

## 【請求項 4 5】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 1 5 % ( a / a ) の D H A をさらに含む、請求項 4 4 の単位投薬型。

## 【請求項 4 6】

n - 3 F F A 組成物が少なくとも 2 . 5 % ( a / a ) の D P A をさらに含む、請求項

4 5 の単位投薬型。

【請求項 4 7】

カプセルがブタ ( p o r c i n e ) A 型軟ゼラチンカプセルである、請求項 4 3 の単位投薬型。

【請求項 4 8】

カプセルが、ゼラチンの間に介在するコーティングおよび抗血小板剤を含むコーティングをさらに含む、請求項 4 7 の単位投薬型。

【請求項 4 9】

介在するコーティングが、i n v i t r o で、水性媒体中、3 7 で少なくとも 3 0 分間、n - 3 F F A 組成物の放出を遅延させることができる、請求項 4 8 の単位投薬型。

【請求項 5 0】

介在するコーティングが、中性ポリ ( エチルアクリレート - メチルメタクリレート ) ポリマーである、請求項 4 8 の単位投薬型。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/55644
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/20 (2012.01) USPC - 514/560 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/20 (2012.01) USPC: 514/560 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/163, 301; 435/13 (text search) Find search terms below Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google Scholar, PatBase antiplatelet, anti-platelet, therapy, treatment, aspirin, clopidogrel, plavix, omega-3, n-3 fatty acid, DHA, EPA, DPA, arachidonic acid, FADS?, polymorphs, resistans		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2011/0092552 A1 (SVENSSON et al.) 21 April 2011 (21.04.2011) para [0031]-[0038], [0042]-[0045]	42, 43, 53, 54, 57-60 41, 44-52, 55, 56, 61-73
Y	US 4,097,602 A (SILVER et al.) 27 June 1978 (27.06.1978) col 2, ln 49-54; col 2, ln 62 - col 3, ln 7; col 4, ln 15 - col 7, ln 41; col 7, ln 42-53	1-41
Y	DAS, A defect in Delta-6 and Delta-5 desaturases may be a factor in the initiation and progression of insulin resistance, the metabolic syndrome and ischemic heart disease in South Asians, Lipids in Health and Disease, 2010, Vol.9:130, pages 1-10. pg 6, col 1, para 1 - col 2, para 3	1-41
Y	US 2011/0034555 A1 (OSTERLOH et al.) 10 February 2011 (10.02.2011) para [0003], [0004], [0143]-[0149], [0164], [0257], Table 2; Table 6	5-12, 14, 25-32, 44-52
Y	GB 2,033,745 A (BANG et al.) 29 May 1980 (29.05.1980) pg 2, ln 33-38; pg 3, ln 11-15; pg 3, ln 48-53	15-17, 35-37, 55, 56, 69
Y	US 2007/0212411 A1 (FAWZY et al.) 13 September 2007 (13.09.2007) para [0002], [0016], [0017], [0027], [0028], [0045], [0085]	61-73
Y	US 2011/0097394 A1 (SACHETTO et al.) 28 April 2011 (28.04.2011) para [0012]-[0016], [0034], [0035]	70-73
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 13 November 2012 (13.11.2012)		Date of mailing of the international search report 27 NOV 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 12/55644

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/0203655 A1 (ARTERBURN et al.) 13 August 2009 (13.08.2009) abstract; para [0016]-[0025]	1-73



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 K 31/616 (2006.01)	A 6 1 K 31/616	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100157923

弁理士 鶴喰 寿孝

(72)発明者 デービッドソン, マイケル・エイチ

アメリカ合衆国イリノイ州60035, ハイランド・パーク, ベル・アベニュー 140

(72)発明者 ウィスラー, ジェラルド・エル

アメリカ合衆国フロリダ州34786, ウィンデミア, グリーン・アイランド・コーブ 9713

Fターム(参考) 4C076 AA60 AA94 BB01 CC14 EE10H EE12H EE42H FF21 FF31

4C084 AA19 MA02 MA37 MA52 NA14 ZA512 ZA532 ZC332 ZC752

4C086 AA01 AA02 CB26 DA17 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA37

MA52 NA14 ZA51 ZA53 ZC33 ZC75

4C206 AA01 AA02 DA03 DA05 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA57

MA72 NA14 ZA51 ZA53 ZC33 ZC75