



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년12월04일
 (11) 등록번호 10-1336756
 (24) 등록일자 2013년11월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/232 (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7020341
 (22) 출원일자(국제) 2006년07월14일
 심사청구일자 2011년05월20일
 (85) 번역문제출일자 2008년08월20일
 (65) 공개번호 10-2008-0094073
 (43) 공개일자 2008년10월22일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2006/314074
 (87) 국제공개번호 WO 2007/091338
 국제공개일자 2007년08월16일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2006-00029954 2006년02월07일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 Yasuyuki saeki et al., Biomedicine
 Therapeutics, Vol. 37(9), p. 995-997 (2003년
 공개)

(73) 특허권자
모치다 세이야쿠 가부시카이가이사
 일본 160 도쿄도 신주쿠-구 요츠야 1-초메 7반지
 (72) 발명자
요코야마 미츠히로
 일본 6511112 효고 고베시 기타구 스즈란다이하가
 시마치 9-11-29
오리가사 히데키
 일본 9300138 도야마 도야마시 쿠레하마치
 6832-18
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
최규팔

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 뇌졸중 재발 예방용 조성물

(57) 요약

뇌졸중의 발병 및/또는 재발의 예방, 특히 고지혈증 환자에서 HMG-CoA RI에 의한 치료를 하였음에도 불구하고 발병 및/또는 재발하는 뇌졸중, 혹은 특히 뇌졸중 발병후 6개월 이후의 환자에 있어서의 뇌졸중 재발의 예방효과가 기대되는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발 예방용 조성물이 제공된다. 즉, 이는 에틸 아이코사펜테이트를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발 예방용 조성물이다.

(72) 발명자

마츠자키 마사노리

일본 7550152 야마구치 우베시 아스토피아 1-17-6

마츠자와 유지

일본 6650804 효고 다카라즈카시 히바리가오카야마
테 2-21-23

사이토 야스시

일본 2600853 치바 치바시 슈오구 카츠라기 2-4-22

특허청구의 범위

청구항 1

에틸 아이코사펜테이트를 유효성분으로 함유하고, 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 코엔자임A 환원효소 저해제와 병용하는 것을 특징으로 하는, 뇌졸중 병력 환자의 뇌졸중 재발 예방용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 뇌졸중 발병후 6개월이 경과한 후의 환자를 대상으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 전체 지방산 및 그 유도체의 총 중량에 대하여, 에틸 아이코사펜테이트 함량비가 적어도 96.5중량%인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 에틸 아이코사펜테이트를 1일 0.3g 내지 6.0g으로 경구투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 투여개시로부터 3년 경과 이후의 뇌졸중 재발 예방효과가 우수한 약제학적 조성물.

청구항 6

에틸 아이코사펜테이트와, 적어도 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 코엔자임A 환원효소 저해제를 유효성분으로 함유하는, 뇌졸중 병력 환자의 뇌졸중 재발 예방용 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 뇌졸중 발병후 6개월이 경과한 후의 환자를 대상으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 전체 지방산 및 그 유도체의 총 중량에 대하여, 에틸 아이코사펜테이트 함량비가 적어도 96.5중량%인 약제학적 조성물.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, 에틸 아이코사펜테이트를 1일 0.3g 내지 6.0g으로 경구투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제6항 또는 제7항에 있어서, 투여개시로부터 3년 경과 이후의 뇌졸중 재발 예방효과가 우수한 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 적어도 에틸 아이코사펜테이트(이하 'EPA-E'로 약기한다)를 함유하는 것을 특징으로 하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 뇌졸중은 뇌출혈, 뇌경색 등으로 대표되는 뇌혈관 장애에 의해, 급격하게 의식장애, 신경증상이 출현하는 병태라고 정의되며, 후생노동부 발표에 의한 2004년의 일본인의 사인 순위별 사망 수에서는 제 3위에 위치하고 있다. 다행스럽게 사망에 이르지 않았을 경우에 있어서도, 그 후유증은 환자의 일상생활의 질(QOL)에 중대한 영향을 끼치는 것이 많고, 또한 한번 발병하면 재발되기 쉽다는 점에서, 사회문제의 하나가 되고 있다.

- [0003] 뇌졸중은 고혈압과의 관련이 오래전부터 알려져 있고, 발병 또는 재발을 예방하기 위해서, 여러 강압약에 의한 혈압관리가 제창, 실천되어, 그 결과로서 뇌졸중형의 뇌졸중에 의한 사망 수는 확실히 감소하였다.
- [0004] 그렇지만, 식생활의 구미화에 의해 당뇨병, 고지혈증이나 고혈압증 등의 소위 생활 습관병 환자가 증가함에 따라, 일본인에 있어서의 뇌졸중의 병형도 변화되어 현재에 이르러서는 일본의 뇌졸중 병형의 내역은 뇌경색 약 80%, 뇌출혈 약 15%, 지주막하출혈 약 5%가 되어 있다.
- [0005] 식생활의 구미화에 따라, 뇌경색이 증가하게 되고 나서는, 생활 습관병 중에서도 특히 고지혈증이 주목을 받게 되고, 콜레스테롤, 특히, 나쁜(bad) 콜레스테롤이라고 불리는 저 비중 리포단백-콜레스테롤(LDL-C)을 개선하는 것에 의해, 동맥 경화성 질환, 즉, 심근경색이나 뇌경색 등을 예방하는 것이 제창되어 왔다.
- [0006] 이러한 배경 중에서, 강력한 혈중 콜레스테롤 저하작용을 가지는 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 코엔자임A 환원 효소 저해제(HMG-CoA RI), 소위 스타틴 제제에 의한 각종 임상시험(예를 들면, KLIS, PATE, J-LIT, 등)이 일본에서도 실시되어, 뇌경색발병 예방에 있어서의 스타틴의 일정한 유효성이 시사되었다. 그렇지만, 뇌졸중의 2차 예방, 즉, 재발예방에 대해서는, 지금도 만족할 만한 결과가 수득되지 않고 있음이 현재의 상태이다.
- [0007] 고지혈증의 개선작용을 가지는 다른 화합물의 일례로서, 다가 불포화 지방산이 알려져 있다. 다가 불포화 지방산은 분자 내에 복수의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 지방산으로 정의되고, 이중결합의 위치에 의해 ω -3계, ω -6계 등으로 분류된다. ω -3계의 다가 불포화 지방산으로서는 α -리놀렌산, 아이코사펜타엔산(EPA), 도코사헥사엔산(DHA) 등이, ω -6계의 다가 불포화 지방산으로서는 리놀산, γ -리놀렌산, 아라키돈산 등이 알려져 있다. 다가 불포화 지방산은 천연물로부터 유래된 성분으로, 항동맥 경화작용, 혈소판 응집억제작용, 혈중 지질저하작용, 항염증작용, 항암작용, 중추작용 등, 다채로운 작용을 나타내어 안전성도 높기 때문에, 각종 식품에 배합되거나, 건강식품 혹은 의약품으로서 시판되고 있다.
- [0008] ω -3계 다가 불포화 지방산인 EPA의 에틸에스테르(EPA-E) 및 DHA의 에틸에스테르(DHA-E)의 혼합물을 3.5년간 복용하는 것에 의해, 심근경색 병력 환자의 사망율이 감소하였다는 보고가 있다(특허문헌 1 참조). 그렇지만, 해당 문헌에는 EPA-E 및 DHA-E가 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 것을 개시 또는 시사하는 기재는 없다.
- [0009] 또, EPA 및 DHA를 함유하는 어유를 복용하는 것에 의해, 뇌에 혈액을 공급하는 동맥의 죽상 동맥성 동맥경화 증상을 나타내는 환자의 뇌손상을 예방하는 것에 관한 시사가 있다(특허문헌 2 참조). 그렇지만, 해당 문헌은 경동맥 혈관 내막 절제술 시행환자의 경동맥 플라크에 대해서 조직학적으로 검토한 것으로, 뇌손상 및/또는 뇌졸중의 예방효과에 대해서 구체적으로 나타내는 것은 아니다.
- [0010] 최근, 동물실험의 결과나 소규모의 임상조건으로부터, 생활 습관병의 개선효과를 가지는 각종 약제가, 인간에 있어서의 동맥 경화성 질환을 예방할 수 있는 것인가를 확인하는 것을 목적으로 하여, 많은 대규모 임상시험이 계획되고, 실천되고 있다. 그렇지만, 반드시 기대한 바와 같은 결과가 수득되지 않고 있는 것이 현재의 상태이며, 특히, 뇌졸중의 2차 예방에 대해서는 암중모색 상태가 계속되고 있다.
- [0011] 고순도 EPA-E는 에파텔 및 에파텔S(모치다세이아쿠사)의 상품명으로 고지혈증 치료약으로서 일본에서 시판되고 있다. 1회 600mg, 1일 3회 식사 직후(단, 트리글리세라이드(TG)의 이상을 나타내는 경우에는, 그 정도에 따라서 1회 900mg, 1일 3회까지 증량하여) 경구투여하는 것에 의해, 혈청 T-Cho 농도를 3~6%, 혈청 TG를 14~20% 감소시키는(비특허문헌 1 참조) 것, 및 이것들 작용으로부터 고지혈증 환자의 심혈관 이벤트에 대한 효과가 기대되어 대규모 임상시험을 실시한 결과, 스타틴과의 병용에 의해 심 이벤트 억제 효과를 가지는 것이 2005년의 미국 심장병학회연회에 있어서 발표되었다(비특허문헌 2 및 3 참조). 그렇지만, 해당 문헌에는 EPA-E가 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 것을 개시 또는 시사하는 기재는 없다.
- [0012] 특허문헌 1: 국제공개 제00/48592호 팜플릿(일본공표특허공보 2002-537252호)
- [0013] 특허문헌 2: 국제공개 제03/92673호 팜플릿(일본공표특허공보 2005-529903호)
- [0014] 비특허문헌 1: 의약품 인터뷰용 EPA제제 에파텔 캡슐300, 2002년 07월 및 2004년 02월 개정, 2004년 12월 발행 제21판, p21-22
- [0015] 비특허문헌 2: Medical Tribune, 2005년 11월 17일 발행, 특별기획 제3부, p75-76
- [0016] 비특허문헌 3: Circulation, 112권, 21호, p3362-3363(2005)

발명의 상세한 설명

- [0017] 발명이 해결하려고 하는 과제
- [0018] 본 발명의 목적은 뇌졸중은 여전히 주요한 사망 원인이고, HMG-CoA RI에 의한 치료를 하여도 예방할 수 없는 뇌졸중이 다수 존재하여 문제가 되고 있는 상황에 있어서, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을 제공하는 것에 있다.
- [0019] 과제를 해결하기 위한 수단
- [0020] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의연구를 실시한 바, EPA-E가 뇌졸중의 발병 및/또는 재발의 예방, 특히 뇌졸중 발병후 6개월을 경과한 후의 환자에 있어서 뇌졸중 재발의 예방작용을 가지는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다. 즉, 본 발명은,
- [0021] (1) 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물이다.
- [0022] 구체적으로,
- [0023] (2) 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 고지혈증 환자의 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물이다.
- [0024] (3) 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중 병력 환자의 뇌졸중 재발을 예방하기 위한 조성물이다.
- [0025] (4) 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중 발병후 6개월이 경과한 환자의 뇌졸중 재발을 예방하기 위한 조성물이다.
- [0026] (5) 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에서, 전체 지방산 및 그 유도체 중의 EPA-E 함량비가 96.5중량% 이상인 조성물이다.
- [0027] (6) 상기 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에서, EPA-E를 1일 0.3g 내지 6.0g으로 경구투여하는 것을 특징으로 하는 조성물이다.
- [0028] (7) 상기 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에서, HMG-CoA RI와 병용하는 것을 특징으로 하는 조성물이다.
- [0029] (8) 상기 (1) 내지 (7) 중에서, 투여개시로부터 3년 경과 이후의 뇌졸중 재발 예방효과가 우수한 조성물이다.
- [0030] (9) 상기 (1) 내지 (8) 중의 어느 하나에서, 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자를 대상으로 하는 조성물이다.
- [0031] (10) 상기 (1) 내지 (9)중 어느 하나에 기재된 조성물을 투여하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 방법이다.
- [0032] (11) 상기 (1) 내지 (9)중 어느 하나에 기재된 조성물을 제조하기 위한 EPA-E의 사용이다.
- [0033] 발명의 효과
- [0034] 상기와 같은 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 본 발명의 조성물은 뇌졸중의 발병 및/또는 재발의 예방에 유용하다. 특히, 고지혈증 환자에서 HMG-CoA RI에 의한 치료를 하였음에도 불구하고 발병 및/또는 재발하는 뇌졸중, 혹은 특히 뇌졸중 발병후 6개월을 경과한 후의 환자에 있어서의 뇌졸중의 재발의 예방효과가 기대된다.
- [0035] 또한, 본 발명의 조성물은 HMG-CoA RI와 병용하는 것에 의해 그 효과는 상승적으로 증강되어, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발, 특히 뇌졸중 발병후 6개월을 경과한 후의 환자에 있어서의 뇌졸중의 재발의 예방효과를 추가로 높일 수가 있어, 임상상 유용하다.

실시예

[0077] 이하에, 본 발명 조성물의 효과를 실시예를 참조로 하여 나타내지만, 본 발명이 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0078] 실시예 1(EPA-E의 장기 뇌졸중 발병 예방작용)

[0079] 시험방법

[0080] 본 시험은 2005년 미국 심장병 학회 연회에서 발표된 고순도 EPA 제제에 관한 대규모 임상시험인 JELIS(Japan EPA Lipid Intervention Study)에서 얻어진 결과의 일부를 해석해서 취득된 것이다. 또, 해당 학회에서는 EPA가 관상동맥 이벤트의 억제효과를 가지는 것에 대해서 발표되었지만, EPA의 뇌졸중에 대한 효과에 관해서는 개시도

시사도 되어 있지 않다(JELIS의 개요에 대해서는 Medical Tribune, 2005년 11월 17일 발행, 특별기획 제3부, p75-76, 및, Circulation, 112권, 21호, p3362-3363(2005)참조).

[0081] 즉, JELIS시험의 대상환자(혈청 T-Cho 농도가 250mg/dl 이상인 남성은 40~75세, 여성은 폐경후~75세의 고지혈증 환자; 뇌졸중 발병후 급성기의 환자를 대상 외로 하기 때문에, 뇌졸중 발병후 6개월 이내의 환자는 시험 대상에서 제외) 18,645예(EPA-E군(9,326예)와 대조군(9,319예)) 중, 뇌졸중(뇌혈전, 뇌전색, 뇌출혈, 지주막하출혈, 일과성 뇌허혈발작) 병력을 가지는 EPA-E군 485명, 대조군 457명에 대해서, 투여개시로부터 5년간의 뇌졸중 재발의 유무를 관찰하고, 해석하였다. 또한, 등록시의 혈청 TG/HDL-C비를 확인할 수 있었던 증례(단, TG값이 400mg/dl 이상의 증례를 제외한다)에 대해서, 등록시의 혈청 TG/HDL-C비의 값으로 3그룹으로 나눈 결과에 대해서도 동일하게 해석하였다. EPA-E군은 에파텔(모치다세이야쿠)을 통상, 성인 1회 600mg을 1일 3회 매 식사 직후에 경구투여하였다. 단, 혈청 TG의 이상을 나타내는 경우에는, 그 정도에 따라 1회 900mg, 1일 3회까지 증량할 수 있는 것으로 하였다. 또한 양 그룹 모두 베이스약(기초치료)로서 프라바스타틴 나트륨(메바로틴TM정·세립(산교)), 심바스타틴(리포바스TM정(반유제약)) 혹은 아토르바스타틴 칼슘 수화물(리피톨TM정(아스텔라스세이야쿠 및 화이자제약))을 사용하여, 각각 정해진 용법·용량의 범위로 경구투여하였다.

[0082] **결과**

[0083] 관찰기간 5년에 있어서의 뇌졸중 발병(재발) 예수, 발병율(%) 및 EPA-E군의 대조군에 대한 odds비의 집계결과를 표 1에 나타낸다. odds비는 EPA-E군의 발병율/대조군의 발병율의 계산식으로, 뇌졸중의 발병율의 억제율은 {(대조군의 뇌졸중의 발병율 - EPA-E군의 뇌졸중의 발병율)/대조군의 뇌졸중의 발병율}×100의 계산식으로, 각각 산출하였다.

표 1

대조군 발증예/전체예 (발증율 %)	EPA-E군 발증예/전체예 (발증율 %)	odds 비
48 / 457 (10.5)	33 / 485 (6.8)	0.648

[0084]

[0085] EPA-E 투여에 의해, 뇌졸중 병력을 가지는 환자의 5년간에 걸친 뇌졸중 발병율은 6.8%로 대조군의 뇌졸중의 발병율의 10.5%에 비해서 낮은 값을 나타냈다. odds비는 0.648로, 뇌졸중의 발병율은 EPA-E투여에 의해 대조군에 비해서 약 35% 감소하였다. 즉, EPA-E 투여에 의한 뇌졸중의 발병 및/또는 재발 예방효과가 확인되었다.

[0086] 또, 그룹 사이에서의 배경(흡연, 당뇨병 등)의 편중을 고려해서 통계 해석한 상기 데이터에 대해서, 뇌졸중의 발병율을 종측으로, 시험 개시후의 시간경과를 횡측으로 하여 작성한 그래프를 도 1에, 투여개시로부터 1~5년 경과시의 뇌졸중의 발병율 및 EPA-E 투여군에 있어서의 억제율을 표 2에 나타낸다.

표 2

	대조군의 발증율(%)	EPA-E군의 발증율(%)	억제율(%)
1년 후	2.0	2.1	—
2년 후	3.9	3.6	8
3년 후	5.6	4.7	16
4년 후	8.8	5.7	35
5년 후	11.7	7.4	37

[0087]

[0088] EPA-E 투여에 의해, 뇌졸중 발병율이 감소하고 있는 것이 인정되지만, 특히, 투여개시로부터 3년 경과 이후에 있어서, 뇌졸중 발병율의 감소가 현저한 것이 확인되었다.

[0089] 또, 발병한 뇌졸중의 종류별로, 대조군과 EPA-E 투여군의 발병 예수를 확인한 바, 뇌혈전 및 경색계의 합계에 대해서, 표 3에 나타내는 결과가 되었다. 또한 출혈계의 합계에 대해서도 EPA-E 투여군에서 발병예, 발병율 모두 낮은 값이었다.

표 3

	대조군 발증예/전체예 (발증율 %)	EPA-E군 발증예/전체예 (발증율 %)
뇌혈전	23 / 457 (5.7)	13 / 485 (2.9)
경색계 합계	39 / 457 (9.5)	28 / 485 (6.2)

[0090]

[0091] 동일하게, 등록시의 혈청 TG/HDL-C비를 확인할 수 있었던 증례(단, TG값이 400mg/dl 이상의 증례를 제외한다)에 대해서, 등록시의 혈청 TG/HDL-C비의 값으로 3그룹으로 나눈 각각의 군에 대해서, 관찰 기간 5년에 있어서의 뇌졸중 발병(재발)예수, 발병율(%) 및 EPA-E군의 대조군에 대한 odds비의 집계 결과를 표 4에 나타낸다.

[0092] odds비는 EPA-E군의 발병율/대조군의 발병율의 계산식으로, 뇌졸중의 발병율의 억제율은 $\{(대조군의 뇌졸중의 발병율 - EPA-E군의 뇌졸중의 발병율) / 대조군의 뇌졸중의 발병율\} \times 100$ 의 계산식으로, 각각 산출하였다.

표 4

혈청 TG/HDL-C 비	대조군 발증예/전체예 (발증율 %)	EPA-E군 발증예/전체예 (발증율 %)	odds 비
1 미만	0 / 25 (0)	0 / 18 (0)	-
1 이상 3.75 미만	20 / 223 (9.0)	14 / 244 (5.74)	0.640
3.75 이상	16 / 112 (14.3)	10 / 135 (7.4)	0.519

[0093]

[0094] 표 4의 결과로부터, 등록시의 혈청 TG/HDL-C비가 높을수록, 뇌졸중의 발병율이 높은 경향에 있음이 확인되었다. EPA-E 투여에 의해, 뇌졸중의 병력을 가지는 5년간에 걸친 뇌졸중 발병율은 대조군의 발병율에 비해서 낮은 값을 나타냈다. 즉, 혈청 TG/HDL-C비가 1미만의 군에서는, 대조군, EPA-E군 모두 뇌졸중의 발병은 인정되지 않았지만, 등록시의 혈청 TG/HDL-C비가 1 이상 3.75 미만의 군에서는 EPA-E군의 뇌졸중 발병율은 5.74%로 대조군의 뇌졸중의 발병율의 9.0%에 비해 낮고, 등록시의 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 군에 있어서도, EPA-E군의 뇌졸중 발병율은 7.4%로 대조군의 뇌졸중의 발병율의 14.3%에 비해서 낮은 값을 나타냈다. odds비는 각각 0.640 및 0.519로, 뇌졸중의 발병율은 EPA-E투여에 의해 대조군에 비해서 각각 약 36%, 약 48% 감소하였다. 즉, EPA-E투여에 의한 뇌졸중의 발병 및/또는 재발 예방효과가 확인되어, 보다 위험이 높다고 상정되는 군에 있어서, EPA-E의 효과가 더 높다고 하는 결과가 되었다.

[0095] 또, 등록시의 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자의 뇌졸중의 발병율을 종축으로, 시험 개시후의 시간경과를 횡축으로 하여 작성한 그래프를 도 2에, 투여개시로부터 1~5년 경과시의 뇌졸중의 발병율 및 EPA-E투여군에 있어서의 억제율을 표 5에 나타낸다.

표 5

	대조군의 발증율 (%)	EPA-E군의 발증율 (%)	억제율 (%)
1년 후	1.8	1.5	17
2년 후	6.3	2.9	53
3년 후	6.3	4.4	29
4년 후	11.6	5.2	55
5년 후	14.2	7.4	48

[0096]

[0097]

EPA-E 투여에 의해, 뇌졸중 발병율이 감소하고 있는 것이 인정되지만, 특히, 투여개시로부터 3년 경과 이후에 있어서, 뇌졸중 발병율의 감소가 현저한 것이 확인되었다. 또한 표 2에 나타낸, 전체 증례에서의 경시적인 결과와 비교하여, TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자에 대해서는, 매우 나쁜 콜레스테롤이라 불리는 sdLDL 농도가 더 높다고 상정되고, 그 결과로서 뇌졸중의 발병 위험이 더 높다고 상정되는 그룹에 대한 해석에도 불구하고, 1~5년 후의 모든 측정점에 있어서, 더 높은 억제율이 관찰되었다.

[0098]

이상에서, 뇌졸중 병력 환자에 있어서 EPA-E투여에 의한 현저한 뇌졸중 발병 예방효과가 확인되었다.

도면의 간단한 설명

[0036]

도 1은 EPA-E군과 대조군에 대해서 뇌졸중의 발병율을 종축으로, 시험 개시후의 시간경과를 횡축으로 하여 작성한 그래프이다.

[0037]

도 2는 등록시의 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상, 또한, 등록시의 혈청 TG값이 400mg/dl 미만의 환자를 대상으로 하고, EPA-E군과 대조군에 대해서 뇌졸중의 발병율을 종축으로, 시험 개시후의 시간경과를 횡축으로 하여 작성한 그래프이다.

[0038]

발명을 실행하기 위한 최선의 형태

[0039]

이하에 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0040]

본 발명의 제 1 형태는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물이다. 혹은, 본 발명의 제 1 형태는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물이다.

[0041]

뇌졸중, 즉, 뇌혈관 장애에 의해 급격하게 의식장애, 신경증상이 출현하는 병태의 발병 및/또는 재발예방이라면 모두 포함되지만, 특히 뇌출혈(고혈압성 뇌내출혈 등), 뇌경색, 일과성 뇌허혈발작, 지주막하출혈, 뇌혈전(죽상동맥 혈전성 뇌경색 등), 뇌전색(심원성 뇌색전증 등), 열공성 경색 등의 발병 및/또는 재발예방이 예시된다. 투여대상은 뇌졸중의 발병의 예방이 필요한 인간은 모두 포함되지만, 특히 고지혈증 환자가 예시된다.

[0042]

본 발명의 효과를 얻을 수 있지만 하면, 전체 지방산 중의 EPA-E 함량비 및 투여량은 특별하게 제한되지 않지만, EPA-E는 고순도의 것, 예를 들면 전체 지방산 및 그 유도체 중의 EPA-E 함량비가 40중량% 이상의 것이 바람직하고, 90중량% 이상의 것이 더 바람직하고, 96.5중량% 이상의 것이 더욱 바람직하다. 1일 투여량은 EPA-E로서 0.3~6.0g/일, 바람직하게는 0.9~3.6g/일, 더 바람직하게는 1.8~2.7g/일이 예시된다. 그 외에 함유되기에 바람직한 지방산으로는 ω -3계 장쇄 불포화 지방산, 특히, DHA-E를 들 수 있다. 본 발명의 효과를 얻을 수 있다면, EPA-E/DHA-E의 조성비, 전체 지방산 중의 EPA-E 및 DHA-E(이하, EPA-E + DHA-E)의 함량비 및 EPA-E + DHA-E의 투여량은 특별하게 제한되지 않지만, 바람직한 조성비로서 EPA-E/DHA-E는 0.8 이상인 것이 바람직하고, 더 바람직하게는 1.0 이상, 더욱 바람직하게는 1.2 이상이다. EPA-E + DHA-E는 고순도의 것, 예를 들면 전체 지방산 및 그 유도체 중의 EPA-E + DHA-E 함량비가 40중량% 이상의 것이 바람직하고, 80중량% 이상의 것이 더 바람직하고, 90중량% 이상의 것이 더욱 바람직하다. 1 일 투여량은 EPA-E + DHA-E로서 0.3~10g/일, 바람직하게는 0.5~6g/일, 더 바람직하게는 1~4g/일이 예시된다. 다른 장쇄 포화 지방산 함량은 적은 것이 바람직하고, 장쇄 불포화 지방산에서도 ω -6계, 특히 아라키돈산 함량은 적은 것이 소망되고, 2중량% 미만이 바람직하고, 1중량% 미만이 더욱 바람직하다.

- [0043] 본 발명의 제 2 형태는 적어도 EPA-E를 함유하는 것을 특징으로 하는 고지혈증 환자의 뇌졸중의 발병 및/또는 재발예방을 위한 조성물이다. 혹은, 본 발명의 제 2 형태는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 함유하는 것을 특징으로 하는 고지혈증 환자의 뇌졸중의 발병 및/또는 재발예방을 위한 조성물이다.
- [0044] 본 발명의 제 3 형태는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중 병력 환자의 뇌졸중 재발을 예방하기 위한 조성물이다. 혹은, 본 발명의 제 3 형태는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중 병력 환자의 뇌졸중 재발을 예방하기 위한 조성물이다.
- [0045] 본 발명의 제 2 형태 및 제 3 형태, 또한 후술하는 제 4 형태 ~ 제 14의 형태에 있어서의, 뇌졸중의 종류, 전체 지방산 중의 EPA-E 함량비, 전체 지방산 중의 EPA-E + DHA-E 함량비, EPA-E/DHA-E 조성비, 1일 투여량, 및 기타 장쇄 지방산 함유비 등의 바람직한 형태는 상기의 제 1 형태와 같다.
- [0046] 본 발명의 제 4 형태는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중 발병후 6개월을 경과한 후의 환자의 뇌졸중 재발을 예방하기 위한 조성물이다. 혹은, 본 발명의 제 4 형태는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중 발병후 6개월을 경과한 후의 환자의 뇌졸중 재발을 예방하기 위한 조성물이다. 본 형태에 있어서의 뇌졸중의 종류, 전체 지방산 중의 EPA-E 함량비, 전체 지방산 중의 EPA-E + DHA-E 함량비, EPA-E/DHA-E 조성비, 1일 투여량, 및 기타 장쇄 지방산 함유비 등의 바람직한 형태는, 상기의 제 1 형태와 같다. 투여대상은 최근의 뇌졸중 발병후 6개월 이상 경과한 환자로서, 뇌졸중 급성기가 지난 환자가 대상이다.
- [0047] 본 발명의 제 5 형태는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 투여개시로부터 3년 경과 이후의 뇌졸중의 재발 예방효과가 우수한 조성물이다. 구체적으로는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하고, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을, 3년 이상 계속해서 투여하는 것에 의해, EPA-E 비투여의 대조군에 비해서, 투여개시로부터 3년 경과시에서 15% 이상, 동 4년 및 5년 경과시에서 30% 이상, 뇌졸중의 발병율이 저하된다. 특히, 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자를 대상으로 하는 경우에는, 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하고, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을, 3년 이상 계속해서 투여하는 것에 의해, EPA-E 비투여의 대조군에 비해서, 투여개시로부터 3년 경과시에서 20% 이상, 동 4년 및 5년 경과시에서 40% 이상, 뇌졸중의 발병율이 저하된다. 혹은, 본 발명의 제 5 형태는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 투여개시로부터 3년 경과 이후의 뇌졸중의 재발 예방효과가 우수한 조성물이다. 구체적으로는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하고, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을, 3년 이상 계속해서 투여하는 것에 의해, EPA-E 및/또는 DHA-E 비투여의 대조군에 비해서, 투여개시로부터 3년 경과시에서 15% 이상, 동 4년 및 5년 경과시에서 30% 이상, 뇌졸중의 발병율이 저하된다. 특히, 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자를 대상으로 하는 경우에는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하고, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을, 3년 이상 계속해서 투여하는 것에 의해, EPA-E 및/또는 DHA-E 비투여의 대조군에 비해서, 투여개시로부터 3년 경과시에서 20% 이상, 동 4년 및 5년 경과시에서 40% 이상, 뇌졸중의 발병율이 저하된다.
- [0048] 본 발명의 제 6 형태는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하고, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을, HMG-CoA RI와의 병용에 의해, 3년 이상 계속해서 투여하는 것에 의해, EPA-E 비투여의 대조군에 비해서, 투여개시로부터 3년 경과시에서 15% 이상, 동 4년 및 5년 경과시에서 30% 이상, 뇌졸중의 발병율이 저하하는 효과를 가지는 조성물이다. 특히, 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자를 대상으로 하는 경우에는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하고, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을, HMG-CoA RI와의 병용에 의해, 3년 이상 계속해서 투여하는 것에 의해, EPA-E비투여의 대조군에 비해서, 투여개시로부터 3년 경과시에서 20% 이상, 동 4년 및 5년 경과시에서 40% 이상, 뇌졸중의 발병율이 저하하는 효과를 가지는 조성물이다. 혹은, 본 발명의 제 6 형태는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하고, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을, HMG-CoA RI와의 병용에 의해, 3년 이상 계속해서 투여하는 것에 의해, EPA-E 및/또는 DHA-E 비투여의 대조군에 비해서, 투여개시로부터 3년 경과시에서 15% 이상, 동 4년 및 5년 경과시에서 30% 이상, 뇌졸중의 발병율이 저하하는 효과를 가지는 조성물이다. 특히, 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자를 대상으로 하는 경우에는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하고, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을, HMG-CoA RI와의 병용에 의해, 3년 이상 계속해서 투여하는 것에 의해, EPA-E 및/또는 DHA-E 비투여의 대조군에 비해서, 투여개시로부터 3년 경과시에서 20% 이상, 동 4년 및 5년 경과시에서 40% 이상, 뇌졸중의 발병율이 저하하는 효과를 가지는 조성물이다.
- [0049] 본 발명의 제 7 형태는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 조성물을, 3년이상 계속해서 투여하는 것을 특징으로 하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 방법이다. 혹은, 본 발명의 제 7 형태는 적어도 EPA-E 및/또

는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 조성물을, 3년 이상 계속해서 투여하는 것을 특징으로 하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 방법이다.

- [0050] 본 발명의 제 8의 형태는, 혈청 TG/HDL-C비가 1 이상, 바람직하게는 2 이상, 더 바람직하게는 3.75 이상의 환자를 대상으로 하는, 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물이다. 혹은, 본 발명의 제 8 형태는 혈청 TG/HDL-C비가 1 이상, 바람직하게는 2 이상, 더 바람직하게는 3.75 이상의 환자를 대상으로 하는, 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물이다.
- [0051] 본 발명의 제 9 형태는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 고지혈증 환자의 뇌졸중의 재발예방을 위한 조성물이다. 혹은, 본 발명의 제 9 형태는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 고지혈증 환자의 뇌졸중의 재발예방을 위한 조성물이다. 본 발명의 제 9 형태에서의 뇌졸중의 종류, 전체 지방산 중의 EPA-E 함량비, 전체 지방산 중의 EPA-E + DHA-E 함량비, EPA-E/DHA-E 조성비, 1일 투여량, 및 것 기타 장쇄 지방산 함유비 등의 바람직한 형태는 상기 제 1 형태와 같다.
- [0052] 본 발명의 제 10 형태는 HMG-CoA RI와 병용하는 것을 특징으로 하는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 재발예방을 위한 조성물로서, 다른 말로 표현하자면, HMG-CoA RI를 필요로 하고 있는 환자에 있어서의, HMG-CoA RI와 병용하기 위한, 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 재발예방을 위한 조성물이다. 혹은, 본 발명의 제 10 형태는 HMG-CoA RI와 병용하는 것을 특징으로 하는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 재발예방을 위한 조성물로서, 다른 말로 말하자면, HMG-CoA RI를 필요로 하고 있는 환자에 있어서의, HMG-CoA RI와 병용하기 위한, 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 재발예방을 위한 조성물이다.
- [0053] HMG-CoA RI는 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 코엔자임A 환원효소 저해작용을 가지는 것은 전부 포함되지만, 의약 투여가능한 것이 바람직하다. 구체적으로는 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴 및 이것들의 염, 유도체로 이루어지는 그룹에서 선택되는 적어도 하나인 것이 바람직하고, 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴 혹은 로수바스타틴이 더 바람직하고, 프라바스타틴 혹은 심바스타틴이 더욱 바람직하다. 염으로서의 의약 투여가능한 것이라면 전부 포함되지만, 특히 나트륨염 혹은 칼슘염, 예를 들면 프라바스타틴나트륨, 플루바스타틴나트륨, 세리바스타틴나트륨, 아토르바스타틴칼슘, 피타바스타틴칼슘 및 로수바스타틴칼슘이 바람직하다. 본 명세서에 있어서는 특별히 기재하지 않는 한, 예를 들면 「프라바스타틴」에는 프라바스타틴의 염의 형태도 포함된다.
- [0054] 본 발명의 제 11 형태는 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자를 대상으로 하고, HMG-CoA RI와 병용하기 위한, 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물로서, 다른 말로 하자면, HMG-CoA RI를 필요로 하고 있는 환자 중, 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자를 대상으로 하고, HMG-CoA RI와 병용하기 위한, 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 재발예방을 위한 조성물이다. 혹은, 본 발명의 제 11 형태는 혈청 TG/HDL-C비가 3.75이상의 환자를 대상으로 하고, HMG-CoA RI와 병용하기 위한, 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물이며, 다른 말로 하자면, HMG-CoA RI가 필요로 되어 있는 환자 중, 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자를 대상으로 삼고, HMG-CoA RI와 병용하기 위한, 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 재발예방을 위한 조성물이다. HMG-CoA RI를 필요로 하고 있는 환자는 많은 경우, 고지혈증으로 이병하고 있다.
- [0055] 본 발명의 제 7 형태~ 제 11 형태의 조성물은 바람직하게는, 뇌졸중 병력이 있는 환자를 위한 조성물이다. 특히 바람직하게는, 뇌졸중 발병후 6개월을 경과한 후의 환자, 즉, 뇌졸중 급성기를 경과한 후의 환자를 위한 조성물이다.
- [0056] 본 발명의 제 12 형태는 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자에 대해서, 해당 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 미만, 더 바람직하게는, 1미만이 될 때까지 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 조성물을 투여하는 것에 의한, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 방법이다. 혹은, 본 발명의 제 12 형태는 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자에 대해서, 해당 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 미만, 더 바람직하게는, 1 미만이 될 때까지, 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효성분으로 함유하는 조성물을 투여하는 것에 의한 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 방법이다.
- [0057] 본 발명의 제 13 형태는 적어도 EPA-E를 유효성분으로 함유하는 조성물을 투여하는 것을 특징으로 하는 뇌졸중

의 발병 및/또는 재발을 예방하는 방법이다. 혹은, 본 발명의 제 13 형태는 적어도 EPA-E 및/또는 DHA-E를 유효 성분으로 함유하는 조성물을 투여하는 것을 특징으로 하는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 방법이다.

[0058] 본 발명의 제 14 형태는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을 제조하기 위한 EPA-E의 사용이다. 혹은, 본 발명의 제 14 형태는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물을 제조하기 위한 EPA-E 및/또는 DHA-E의 사용이다.

[0059] 본 발명의 효과를 얻을 수 있다면, 전체 지방산 중의 EPA-E 함량비 및 투여량은 특별히 제한되지 않지만, EPA-E는 고순도의 것, 예를 들면 전체 지방산 및 그 유도체 중의 EPA-E 함량비가 40중량% 이상의 것이 바람직하고, 90중량% 이상의 것이 더 바람직하고, 96.5중량% 이상의 것이 더욱 바람직하다. 1일 투여량은 EPA-E로서, 0.3~6.0g/일, 바람직하게는 0.9~3.6g/일, 더 바람직하게는 1.8~2.7g/일이 예시된다. 그 외에 함유되는 것으로 바람직한 지방산으로서, ω -3계 장쇄 불포화 지방산, 특히, DHA-E를 들 수 있다. 본 발명의 효과를 얻을 수 있다면, EPA-E/DHA-E의 조성비, 전체 지방산 중의 EPA-E + DHA-E의 함량비 및 EPA-E + DHA-E의 투여량은 특별히 제한되지 않지만, 바람직한 조성비로서 EPA-E/DHA-E는 0.8 이상인 것이 바람직하고, 더 바람직하게는 1.0 이상, 더욱 바람직하게는 1.2 이상이다. EPA-E + DHA-E는 고순도의 것, 예를 들면 전체 지방산 및 그 유도체 중의 EPA-E + DHA-E 함량비가 40중량% 이상의 것이 바람직하고, 80중량% 이상의 것이 더 바람직하고, 90중량% 이상의 것이 더욱 바람직하다. 1일 투여량은 EPA-E + DHA-E로서 0.3~10g/일, 바람직하게는 0.5~6g/일, 더 바람직하게는 1~4g/일이 예시된다. 다른 장쇄 포화지방산 함량은 적은 것이 바람직하며, 장쇄 불포화 지방산에서도 ω -6계, 특히 아라키돈산 함량은 적은 것이 소망되고, 2중량% 미만인 것이 바람직하고, 1중량% 미만이 더 바람직하다.

[0060] 본 발명의 조성물은 EPA-E 및/또는 DHA-E를 함유하고, 정상인 혹은 고지혈증, 당뇨병, 고혈압 등의 뇌졸중의 위험인자를 가지는 인간에 대해서 경구투여하는 것에 의해 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 효과를 가지고 있다. 특히, 고지혈증 환자에서 HMG-CoA RI에 의한 치료를 하였음에도 불구하고 발병 및/또는 재발하는 뇌졸중의 예방효과를 가지고 있다. 또한 본 발명의 조성물은 HMG-CoA RI와의 병용효과를 가지고, 병용함으로써 추가로 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하는 것이 가능하다.

[0061] 본 발명의 조성물은 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위해서 통상 사용할 수 있는 약제, 예를 들면 아스피린, 티클로피딘, 클로피도그렐(clopidogrel), 실로스타졸 등의 항혈소판약; 와파린, 헤파린, 자이멜라가트란(ximelagatran) 등의 항응고약; 엔지오텐신II 수용체 길항약(칸데사르탄, 로사르탄 등), 엔지오텐신 변환 효소 저해약, 칼슘채널 길항약(암로디핀, 실니디핀 등), α 1차단약 등의 고혈압치료약; α 글루코시다아제 저해약(보글리보스, 아카보스 등), 비구아니드계 약제, 티아졸리딘 디온계 약제(피오글리타존, 로지글리타존, 리보글리타존 등), 속효형 인슐린 분비 촉진제(미티글리나이드, 나테글리나이드 등) 등의 당뇨병용 약 또는 내당능 이상 개선약; 상기의 HMG-CoA RI, 파이브레이트계 약제, 스쿠알렌 합성효소 저해제(TAK-475 등), 콜레스테롤 흡수 저해제(에제티미브 등) 등의 항고지혈증약 등으로부터 선택되는 적어도 하나와 적당하게 조합시켜서 사용할 수 있다. 또, 본 발명의 조성물은 편리성을 높이기 위해서, 상기 HMG-CoA RI 및/또는 기타 적어도 1종의 약제와 함께 하나의 포장체에 포장되어 사용할 수도 있다.

[0062] 본 발명의 조성물은 어유 혹은 어유의 농축물에 비해 포화 지방산이나 아라키돈산 등의 뇌졸중에 대해서 바람직하지 못한 불순물이 적고, 영양과다나 비타민A 과잉섭취의 문제도 없이 작용효과를 발휘하는 것이 가능하다. 또한 에스테르체 때문에 주로 트리글리세라이드체인 어유 등에 비해서 산화 안정성이 높고, 통상의 산화방지제 첨가에 의해 충분히 안정된 조성물을 얻는 것이 가능하다. 따라서 EPA-E를 사용함으로써 비로소 임상상 실용 가능한 뇌졸중의 발병 및/또는 재발의 예방용의 조성물이 수득되었다.

[0063] 본 명세서에 있어서, 「아이코사펜테이트」이라는 단어는 all-시스-5,8,11,14,17-아이코사펜타엔산(all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoic acid)이다.

[0064] 본 명세서에 있어서, 「뇌졸중」이라는 단어는 뇌혈관 장애에 의해 급격하게 의식장애, 신경증상이 출현하는 병태로 정의되고, 뇌출혈(고혈압성 뇌내출혈 등), 뇌경색, 일과성 뇌허혈발작, 지주막하출혈, 뇌혈전(죽상동맥 혈전성 뇌경색 등), 뇌전색(심원성 뇌색전증 등), 열공성 경색 등을 포함한다.

[0065] 본 명세서에 있어서, 「고지혈증 환자」라는 단어는 혈청 T-Cho 농도증가, 혈청 LDL-Cho 농도증가, 혈청 HDL-Cho 농도저하 혹은 혈청 TG가 증가한 환자이다. 협의로는 고콜레스테롤혈증(혈청 T-Cho 농도가 약 220mg/dl 이상, 더 협의로는 250mg/dl 이상), 고LDL-Cho 혈증(혈청 LDL-Cho 농도가 140mg/dl 이상), 저HDL-Cho 혈증(혈청 HDL-Cho 농도가 40mg/dl 미만) 혹은 고TG혈증(혈청 TG가 150mg/dl 이상)의 어느 한쪽을 만족시키는 환자를 가리킨다. 각 지질의 혈청중 농도는 통상, 공복일 때에 채혈된 검체를 사용하고, 공지의 방법에 의해 측정, 산출할

수 있다. 혈청 TG/HDL-C비는 혈청 트리글리세라이드(TG) 농도를 혈청 HDL-콜레스테롤(HDL-C)로 나눈 값이다.

- [0066] TG/HDL-C비는 정상인을 대상으로 한 마루야마들의 보고(J. Atheroscler. Thromb., 10,186-191(2003))에 있어서, LDL의 입자경과 역상관하는 것이 알려져 있다. TG/HDL-C 비가 1인 경우, LDL의 입경이 25.5nm이 되는 상관 관계가 확인되고 있다. LDL 중에서, 입경 25.5nm 이하의 것은, 별명, 매우 나쁜 콜레스테롤이라 불리는 sdLDL(small, dense LDL)로서, 강력한 동맥경화 촉진성을 가지고 있기 때문에 최근, TG/HDL-C비는 동맥경화성 질환의 예후를 판단하는 지표의 하나로 주목받고 있다. 상기한 상관 관계로부터, TG/HDL-C비가 1 이상에서 sdLDL이 출현하고, 동맥경화성 질환의 위험이 높아진다고 생각되지만, 본원에 있어서는 TG의 기준값인 150mg/dl 과, HDL-C의 기준값인 40mg/dl로부터, 혈청 TG/HDL-C비의 cut off값을 3.75로 설정하였다. 혈청 TG/HDL-C비가 3.75 이상의 환자군은 혈중 sdLDL 농도가 높고, 뇌졸중의 발병 위험이 높다고 상정된다. 고TG 값, 저HDL-C값 모두 각각, 동맥경화성 질환의 위험 요인으로 여겨지고 있다. 또한 TG가 400mg/dl 이상의 경우, 고 카이로마이크론 혈증이 의심되지만, 고 카이로마이크론 혈증은 동맥경화 촉진성이 아니라고 생각되고 있다. 이 관점에서, 실시예에 있어서의 등록시의 TG/HDL-C비의 값에 의거하는 해석 결과에 대해서는, 등록시의 TG가 400 이상의 증례를 해석대상으로부터 제외하고 있다.
- [0067] 본 명세서에 있어서, 「EPA-E와 HMG-CoA RI의 병용」이라는 말은, EPA-E와 HMG-CoA RI를 동시에 투여하는 형태와, 각각 투여하는 형태가 포함된다. 동시에 투여되는 경우, 배합제로 하는 것도 2제로 할 수도 있다. 각각 투여되는 경우, EPA-E를 HMG-CoA RI보다 먼저 투여하는 것도, 나중에 투여할 수도 있다. 또한 EPA-E와 HMG-CoA RI의 투여량 및 투여비율은 임의로 설정할 수 있다.
- [0068] 본 명세서에 있어서, 「EPA-E 및/또는 DHA-E와 HMG-CoA RI의 병용」이라는 말은, EPA-E 및/또는 DHA-E와 HMG-CoA RI를 동시에 투여하는 형태와, 각각 투여하는 형태가 포함된다. 동시에 투여되는 경우, 배합제로 하는 것도, 2제로 할 수도 있다. 각각 투여되는 경우, EPA-E 및/또는 DHA-E를 HMG-CoA RI보다 먼저 투여하는 것도, 나중에 투여할 수도 있다. 또한 EPA-E 및/또는 DHA-E와 HMG-CoA RI의 투여량 및 투여비율은 임의로 설정할 수 있다.
- [0069] 본 발명의 조성물은 단독투여로 뇌졸중의 발병 및/또는 재발 예방작용을 갖는다. 특히 HMG-CoA RI 단독투여에서는 예방할 수 없는 뇌졸중의 발병 및/또는 재발의 예방효과가 기대된다. 또한 EPA-E는 혈청 T-Cho 농도 및 혈청 TG 저하작용 이외에, 아라키돈산 캐스케이드 저해에 의거하는 혈소판 응집억제 작용 등의 HMG-CoA RI와는 다른 약리작용을 가지고 있어 HMG-CoA RI와의 병용투여로 상gi효과를 발휘시킬 수도 있다.
- [0070] EPA-E 및 DHA-E는 고도로 불포화이기 때문에 항산화제, 예를 들면 부틸레이트화 하이드록시톨루엔, 부틸레이트화 하이드록시아니솔, 프로필갈레이트, 갈릭산, 의약으로서 허용될 수 있는 퀴논 및 α -토코페롤을 유효량 함유시키는 것이 바람직하다.
- [0071] 제제의 제형으로서는 정제, 캡슐제, 마이크로캡슐제, 과립제, 세립제, 산제, 경구용 액체제제, 시럽제, 젤리제의 형태로 경구적으로 환자에 투여되지만, 특히 캡슐 예를들면, 연질캡슐이나 마이크로캡슐에 봉입한 상태로 경구투여하는 것이 바람직하다.
- [0072] 또, 고순도 EPA-E 함유 연질캡슐제인 에파델 및 에파델S는 부작용의 발현이 적은 안전한 폐색성 동맥경화증 및 고지혈증 치료약으로서 이미 일본에서 시판되고 있다. 전체 지방산 중의 EPA-E 함량비는 96.5중량% 이상이다. 또한 EPA-E를 약 46중량% 및 DHA-E를 약 38중량% 함유하는 연질캡슐제(오마코, Omacor(로스프로덕트, Ross Products))가 고TG 혈증 치료약으로서 이미 미국 등에서 시판되고 있다. 이것들을 입수해서 사용할 수도 있다.
- [0073] 본 발명의 뇌졸중의 발병 및/또는 재발을 예방하기 위한 조성물의 투여량 및 투여기간은 대상이 되는 작용을 나타내는데 충분한 양 및 기간이라 할 수 있지만, 그 제형, 투여방법, 1일 투여횟수, 증상의 정도, 체중, 연령 등에 따라 적당하게 증감할 수 있다. 경구투여하는 경우에는 EPA-E로서 0.3~6.0g/일, 바람직하게는 0.9~3.6g/일, 더 바람직하게는 1.8~2.7g/일을 3회로 나누어서 투여하지만, 필요에 따라서 전량을 1회 혹은 수 회로 나누어서 투여할 수 있다. 투여기간은 식사 도중 또는 식후가 바람직하고, 식사 직후(30분 이내) 투여가 더 바람직하다. 상기 투여량을 경구투여하는 경우, 투여기간은 1년 이상, 바람직하게는 2년 이상, 더 바람직하게는 3년 이상, 특히 바람직하게는 5년 이상이지만, 뇌졸중의 발병 및/또는 재발의 위험도가 높은 상태가 계속되고 있는 동안에는 투여를 계속하는 것이 바람직하다. 경우에 따라 1일~3개월 정도, 바람직하게는 1주간~1개월 정도의 휴약기간을 둘 수도 있다.
- [0074] HMG-CoA RI의 투여량은 그 약제의 용법·용량의 범위 내가 바람직하지만, 그 종류, 제형, 투여방법, 1일 투여회수, 증상의 정도, 체중, 성별, 연령 등에 따라 적당하게 증감할 수 있다. 경구투여하는 경우에는 0.05~200mg/

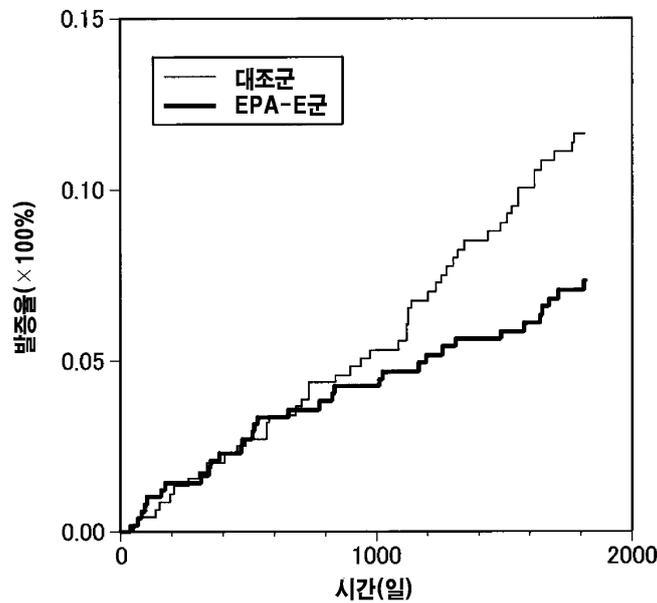
일, 바람직하게는 0.1~100mg/일을 2~3회로 나누어서 투여하지만, 필요에 따라서 전량을 1회 혹은 수회로 나누어서 투여할 수도 있다. 또한 EPA-E의 투여량에 따라 감량하는 것도 가능하다.

[0075] 또, 프라바스타틴나트륨(메바로틴™정·세립(산료)), 심바스타틴(리포바스™정(반유제약)), 플루바스타틴 나트륨(로콜™정(노바티스파마 및 다나베세이야쿠)), 아토르바스타틴칼슘 수화물(리피톨™정(아스텔라스제이야쿠 및 화이자제약)), 피타바스타틴칼슘(리바로™정(코와 및 산료)), 및 로수바스타틴칼슘(크레스토™정(아스트라제네커 및 시오노기제약))은 고지혈증 치료약으로서 이미 일본에서 시판되고 있다. 또한 로바스타틴(메바코™정(메르크))은 고지혈증 치료약으로서 이미 미국에서 시판되고 있다. 이것들의 약제로부터 적어도 하나를 입수해서 각각의 용법에 따라 적당하게 조합하고 투여할 수 있다.

[0076] 각각의, 바람직한 1일 용량은 프라바스타틴나트륨에서는 5~60mg, 바람직하게는 10~20mg, 심바스타틴에서는 2.5~60mg, 바람직하게는 5~20mg, 플루바스타틴나트륨에서는 10~180mg, 바람직하게는 20~60mg, 아토르바스타틴칼슘 수화물에서는 5~120mg, 바람직하게는 10~40mg, 피타바스타틴칼슘에서는 0.5~12mg, 바람직하게는 1~4mg, 로수바스타틴칼슘에서는 1.25~60mg, 바람직하게는 2.5~20mg, 로바스타틴에서는 5~160mg, 바람직하게는 10~80mg, 세리바스타틴나트륨에서는 0.075~0.9mg, 바람직하게는 0.15~0.3mg이 각각 예시되지만, 이것들에 한정되지 않는다.

도면

도면1



도면2

