【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和2年7月30日(2020.7.30)

【公開番号】特開2020-73492(P2020-73492A)
【公開日】令和2年5月14日(2020.5.14)
【年通号数】公開・登録公報2020-019
【出願番号】特願2019-222599(P2019-222599)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/232　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/04　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/232
Ａ６１Ｐ　9/00
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｐ　9/10
Ａ６１Ｐ　9/06
Ａ６１Ｐ　9/04

【手続補正書】
【提出日】令和2年6月10日(2020.6.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６４４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６４４】
研究の終了は、研究の追跡期間の最後の患者の最後の訪問時となる。ＩＲＢおよびＩＥＣは、各国ごとの規制上の要件に従って研究の終了を通知されることとなる。

【表１】

表１ 手順のスケジュール

	スクリーニング		追跡（FU）[13]						
研究日数	**0日目の最大42日前**	**訪問1.1が起こる場合、訪問1は、0日目の最大60日前に発生し得る[2]**	**0**	**120±10**	**360±10**	**720±10**	**1080±10**	**1440±10**	**1800＋30**
FUの月数			**0**	**4**	**12**	**24**	**36**	**48**	**60**
FUの年数			**0**	**0.33**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
訪問#	**1**	**1.1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**LV[14]**
研究手順:									
告知に基づく同意	X								
医療歴、外科手術歴、および家族歴	X								
個体群統計学的	X								
包含/除外基準の評定	X[1]	X[3]	X						
身体検査			X	X	X	X	X	X	X
体重、身長[4]	X		X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
胴囲			X			X			X
12誘導ECG	X		X		X	X	X	X	X
尿妊娠検査[6]	X		X						
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
無作為化			X						
研究施設[7]における投薬			X	X	X	X	X	X	
有効性イベント				X	X	X	X	X	X
AE評定			X	X	X	X	X	X	X
服薬順守の確認[8]				X	X	X	X	X	X
化学および血液学[9]	X	X[3]	X	X	X	X	X	X	X
空腹時脂質プロファイル[10]	X	X[3]	X	X	X	X	X	X	X
遺伝子検査[11]			X						
バイオマーカー：hs-CRP、apo B、hsTNT			X			X			X
保存用の空腹時血液標本[12]			X		X	X	X	X	X

１．必要に応じて、ＣＶ危険性分類を決定するために手順および（空腹時）血液標本（例えば、ｈｓ－ＣＲＰ、算出されたクレアチニンクリアランス）を含む（包含基準を参照

）。
２．訪問１のデータに基づいて参加に適格でない患者に対する包含／除外基準を再評定するためのスクリーニング訪問。
３．包含／除外基準は、訪問１．１にて実施される選択された研究手順に関して、患者が訪問１にてそれらを満たすことができなかったため、再評定される。
４．第１のスクリーニング訪問時の身長のみ。
５．バイタルサインは、収縮期および拡張期血圧（ｍｍＨｇ）、心拍数、呼吸数、および体温を含む。参加者は、バイタルサインの評価の前に少なくとも５分間、着席していなくてはならない。
６．妊娠の可能性のある女性に関する。
７．空腹時血液標本を獲得するとき、患者は、研究施設に到着する前の少なくとも１０時間、絶食する。血液標本を獲得した後、患者は、食物と共に薬物を付与される。
８．未使用のカプセル数によって研究薬の服薬順守を審査し、必要に応じて服薬順守に関して患者と話し合い、助言する。最後の訪問時の最後の研究服薬順守。
９．安全性実験‐全血球数：ＲＢＣ、Ｈｇｂ、Ｈｃｔ、ＷＢＣおよび分画、ならびに血小板数を含む。生化学は、総タンパク質、アルブミン、アルカリホスファターゼ、ＡＬＴ、ＡＳＴ、総ビリルビン、グルコース、カルシウム、電解質（ナトリウム、カリウム、塩化物）、血中尿素窒素（ＢＵＮ）、血清クレアチニン、尿酸、クレアチンキナーゼ、ＨｂＡ１ｃを含む。安全性実験は、調査員によって必要と見なされる場合、反復されてもよい。
１０．ＴＧ、ＴＣ、ＨＤＬ－Ｃ、ＬＤＬ－Ｃ、非ＨＤＬ－Ｃ、およびＶＬＤＬ－Ｃ。
１１．出資者の判断でさらなる遺伝子検査のための保管される空腹時血液標本。現地の規制により、遺伝子標本の収集または国外への輸送が禁止されている可能性があるか、または患者が同意をしていない可能性があるため、この標本は任意である。
１２．出資者の判断で、プロトコルで説明される反復分析を実施するため、または心血管の健康に関連する他の検査を実施するために使用される。
１３．施設職員は、訪問２と訪問３との間および訪問３と訪問４との間に、各患者に電話で連絡を取る。訪問４の後、接触は、３ヶ月おきに行われる。連絡の目的は、有効性イベント、有害イベント、併用薬に関する情報を収集すること、患者の現住所および連絡先情報を確認すること、ならびに、患者に、次の訪問のためにその研究薬および物流管理について再認識させることである。
１４．最後の訪問（ＬＶ）は、ＤＭＣによって決定される通り、研究終了日の３０日後以内に起こってもよい。研究終了日は、暫定的に１８００日目を予定するが、ＤＭＣによって決定される実際の日付は異なることがある。
本件出願は、以下の態様の発明を提供する。
（態様１）
スタチン療法中の対象における心血管系イベントの危険性を減少させる方法であって、
（ａ）スタチン療法中であり、かつ約１３５ｍｇ／ｄＬ～約５００ｍｇ／ｄＬの空腹時ベーストリグリセリドレベルを有する患者を特定することであって、任意に、前記患者は、確立された心血管疾患を有するか、または心血管疾患を発症する危険性を有する、特定することと、
（ｂ）前記患者に、１日当たり約１ｇ～約４ｇのエイコサペンタエン酸エチルエステルを含む薬学的組成物を投与することと、を含む、方法。
（態様２）
前記組成物は、１日当たり１～４投薬量単位で前記対象に投与される、態様１に記載の方法。
（態様３）
前記エイコサペンタエン酸エチルエステルは、前記薬学的組成物中の全ω－３脂肪酸の少なくとも約９６重量％を成す、態様１に記載の方法。
（態様４）

前記確立された心血管疾患は、実証された冠動脈疾患、実証された脳血管疾患、実証された頸動脈疾患、実証された末梢動脈疾患、またはこれらの組み合わせのうちのいずれか１つの存在によって決定される、態様１に記載の方法。

（態様５）

前記対象に前記薬学的組成物を投与する前に、前記対象のベースライン脂質プロファイルを測定するステップをさらに含む、態様１に記載の方法。

（態様６）

前記対象は、約２００ｍｇ／ｄＬ～約３００ｍｇ／ｄＬのベースライン非ＨＤＬ－Ｃ値、約２５０ｍｇ／ｄＬ～約３００ｍｇ／ｄＬのベースライン総コレステロール値、約１４０ｍｇ／ｄＬ～約２００ｍｇ／ｄＬのベースラインＶＬＤＬ－Ｃ値、約１０～約３０ｍｇ／ｄＬのベースラインＨＤＬ－Ｃ値、および／または約４０～約１００ｍｇ／ｄＬのベースラインＬＤＬ－Ｃ値のうちの１つ以上を有する、態様１に記載の方法。

（態様７）

前記スタチン療法は、前記対象に、スタチンと、任意にエゼチミブと、を投与することを含む、態様１に記載の方法。

（態様８）

前記対象は、（ａ）ステップ（ａ）の前の少なくとも２８日間、１日当たり２００ｍｇ以上のナイアシンおよび／またはフィブラート系薬剤を投与されておらず、（ｂ）ステップ（ａ）の２８日前に開始する期間、ω－３脂肪酸処方薬を投与されておらず、（ｃ）ステップ（ａ）の２８日前に開始する期間、ω－３脂肪酸を含む栄養補助食品を摂取していない、態様１に記載の方法。

（態様９）

前記期間は、ステップ（ｂ）における前記薬学的組成物の１回目の投与の約６ヶ月後以降に終了する、態様８に記載の方法。

（態様１０）

前記期間は、ステップ（ｂ）における前記薬学的組成物の前記１回目の投与の約６ヶ月、約１年、約２年、約３年、約４年、約５年後、または約５年後以降に終了する、態様８に記載の方法。

（態様１１）

前記心血管系イベントは、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および不安定狭心症のうちの１つ以上である、態様１に記載の方法。

（態様１２）

前記心血管系イベントは、心不整脈；心停止；治療介入、血管形成術、バイパス手術、または動脈瘤修復を必要とする末梢心血管疾患（ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ　ｄｉｓｅａｓｅ）；および死亡のうちの１つ以上である、態様１に記載の方法。

（態様１３）

前記心血管系イベントは、新たなうっ血性心不全の発症である、態様１に記載の方法。

（態様１４）

前記対象は、ステップ（ｂ）において、１日当たり約１ｇ～約４ｇの前記薬学的組成物を、約４ヶ月、約１年、約２年、約３年、約４年、または約５年間投与される、態様１に記載の方法。

（態様１５）

ステップ（ｂ）における前記薬学的組成物の投与後、前記対象は、（ａ）ベースラインと比較したトリグリセリドレベルの減少、（ｂ）ベースラインと比較したＡｐｏ　Ｂレベルの減少、（ｃ）ベースラインと比較したＨＤＬ－Ｃレベルの増加、（ｄ）ベースラインと比較したＬＤＬ－Ｃレベルの増加なし、（ｅ）ベースラインと比較したＬＤＬ－Ｃレベルの減少、（ｆ）ベースラインと比較した非ＨＤＬ－Ｃレベルの減少、（ｇ）ベースラインと比較したＶＬＤＬレベルの減少、（ｈ）ベースラインと比較した総コレステロールレベルの減少、（ｉ）ベースラインと比較した高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓ－ＣＲＰ）

レベルの減少、および／または（ｊ）ベースラインと比較した高感度トロポニン（ｈｓＴｎＴ）レベルの減少のうちの１つ以上を呈する、態様１４に記載の方法。

（態様１６）

前記対象は、（ａ）ベースラインと比較した、トリグリセリドレベルの少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、もしくは少なくとも約５５％の減少、（ｂ）ベースラインと比較した、非ＨＤＬ－Ｃレベルの３０％未満の増加、２０％未満の増加、１０％未満の増加、５％未満の増加、もしくは増加なし、または非ＨＤＬ－Ｃレベルの少なくとも約１％、少なくとも約３％、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％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、もしくは少なくとも約５０％の減少、（ｃ）ベースラインと比較した、ＨＤＬ－Ｃレベルの少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、もしくは少なくとも約５０％の増加、および／あるいは（ｄ）ベースラインと比較した、ＬＤＬ－Ｃレベルの３０％未満の増加、２０％未満の増加、１０％未満の増加、５％未満の増加、もしくは増加なし、またはＬＤＬ－Ｃレベルの少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、もしくは少なくとも約５５％の減少のうちの１つ以上を呈する、態様１４に記載の方法。

（態様１７）

複数の対照対象を対照集団に割り当てることをさらに含み、

各対照対象は、安定したスタチン療法中であり、約１３５ｍｇ／ｄＬ～約５００ｍｇ／ｄＬの空腹時ベーストリグリセリドレベルを有し、かつ確立された心血管疾患を有するか、または心血管疾患を発症する高い危険性を有し、

前記対照対象は、１日当たり約１ｇ～約４ｇのエイコサペンタエン酸エチルエステルを含む前記薬学的組成物を投与されない、態様１に記載の方法。

（態様１８）

ステップ（ｂ）における前記対象への前記薬学的組成物の初回投与時を起点とする前記対象の第１の心血管系イベントまでの第１の時間間隔は、前記対照対象へのプラセボの初回投与時を起点とする前記対照対象における第１の心血管系イベントまでの第１の対照時間間隔よりも長いか、または実質的に長い、態様１７に記載の方法。

（態様１９）

前記対象の前記第１の心血管系イベントは、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および心筋虚血に起因する不安定狭心症から成る群から選択される主要な心血管系イベントである、態様１８に記載の方法。

（態様２０）

前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および心筋虚血に起因する不安定狭心症から成る群から選択される主要な心血管系イベントである、態様１８または１９に記載の方法。

（態様２１）

前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、死亡（任意の原因による）、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中のうちのいずれかである、態様１８に記載の方法。

（態様２２）

前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、心血管に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、冠動脈血行再建、不安定狭心症、末梢心血管疾患、または入院を必要とする心不整脈のうちのいずれかである、態様１８に記載の方法。

（態様２３）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、心血管に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、および冠動脈血行再建、不安定狭心症のうちのいずれかである、態様１８に記載の方法。
（態様２４）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、心血管に起因する死亡および非致死性心筋梗塞のうちのいずれかである、態様１８に記載の方法。
（態様２５）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、死亡（任意の原因による）のうちのいずれかである、態様１８に記載の方法。
（態様２６）
前記対象の第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、致死性心筋梗塞および非致死性心筋梗塞のうちのいずれかである、態様１８に記載の方法。
（態様２７）
非致死性心筋梗塞は、無症状心筋梗塞を含む、態様２６に記載の方法。
（態様２８）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、冠動脈血行再建である、態様１８に記載の方法。
（態様２９）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、不安定狭心症のための入院である、態様１８に記載の方法。
（態様３０）
前記不安定狭心症は、心筋虚血に起因する、態様２９に記載の方法。
（態様３１）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、致死性脳卒中または非致死性脳卒中のうちのいずれかである、態様１８に記載の方法。
（態様３２）
ステップ（ｂ）における前記対象への前記薬学的組成物の初回投与時を起点とする前記対象の第２の心血管系イベントまでの第２の時間間隔は、前記対照対象へのプラセボの初回投与時を起点とする前記対照対象における第２の心血管系イベントまでの第２の対照時間間隔よりも長いか、または実質的に長い、態様１または１８に記載の方法。
（態様３３）
前記対象の前記第２の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第２の心血管系イベントは、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および心筋虚血に起因する不安定狭心症から成る群から選択される主要な心血管系イベントである、態様３２に記載の方法。
（態様３４）
前記対象は、真性糖尿病に罹患しており、また前記対照対象はそれぞれ、真性糖尿病に罹患している、態様１８に記載の方法。
（態様３５）
前記対象は、メタボリック症候群に罹患しており、また前記対照対象はそれぞれ、メタボリック症候群に罹患している、態様１８に記載の方法。
（態様３６）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、新たな冠動脈性心不全、入院につながる新たな冠動脈性心不全、一過性虚血性発作、冠血管疾患に対する切断、および頸動脈血行再建のうちのいずれかである、態様１８に記載の方法。

（態様３７）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、選択的冠動脈血行再建および緊急冠動脈血行再建のうちのいずれかである、態様１８に記載の方法。
（態様３８）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、糖尿病の発症である、態様１８に記載の方法。
（態様３９）
ステップ（ｂ）における前記薬学的組成物の初回投与の後、前記対象は、（ａ）前記対照集団と比較したトリグリセリドレベルの減少、（ｂ）前記対照集団と比較したＡｐｏＢレベルの減少、（ｃ）前記対照集団と比較したＨＤＬ－Ｃレベルの増加、（ｄ）前記対照集団と比較したＬＤＬ－Ｃレベルの増加なし、（ｅ）前記対照集団と比較したＬＤＬ－Ｃレベルの減少、（ｆ）前記対照集団と比較した非ＨＤＬ－Ｃレベルの減少、（ｇ）前記対照集団と比較したＶＬＤＬレベルの減少、（ｈ）前記対照集団と比較した総コレステロールレベルの減少、（ｉ）前記対照集団と比較した高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓ－ＣＲＰ）レベルの減少、および／または（ｊ）前記対照集団と比較した高感度トロポニン（ｈｓＴｎＴ）レベルの減少のうちの１つ以上を呈する、態様１８に記載の方法。
（態様４０）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、入院を必要とする心不整脈である、態様１８に記載の方法。
（態様４１）
前記対象の前記第１の心血管系イベントおよび前記対照対象の前記第１の心血管系イベントは、心停止である、態様１８に記載の方法。
（態様４２）
ステップ（ｂ）の後に決定される前記対象の第１の体重は、ステップ（ｂ）の前に決定される前記対象のベースライン体重よりも少ない、態様１４に記載の方法。
（態様４３）
ステップ（ｂ）の後に決定される前記対象の第１の胴囲は、ステップ（ｂ）の前に決定される前記対象のベースライン胴囲よりも少ない、態様１４に記載の方法。
（態様４４）
前記第１の対照時間間隔は、各対照対象に関連付けられる複数の第１の対照時間間隔の平均値、中央値、または算術平均値である、態様１８～３８または４０～４３のいずれかに記載の方法。
（態様４５）
前記第２の対照時間間隔は、各対照対象に関連付けられる複数の第２の対照時間間隔の平均値、中央値、または算術平均値である、態様３２または３３に記載の方法。
（態様４６）
複数の対象が、ステップ（ｂ）における前記薬学的組成物の初回投与の後、第１の発生率で第１の主要な心血管系イベントを経験し、また前記対照対象は、プラセボの初回投与の後、第２の発生率で第１の主要な心血管系イベントを経験し、
前記第１の発生率は、前記第２の発生率よりも少ない、態様１７に記載の方法。
（態様４７）
前記第１の主要な心血管系イベントは、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および不安定狭心症のための入院のうちのいずれかである、態様４６に記載の方法。
（態様４８）
前記不安定狭心症は、心筋虚血に起因すると決定される、態様４７に記載の方法。
（態様４９）
前記第１および第２の発生率は、前記初回投与の日を起点とし、前記初回投与の日の約４ヶ月、約１年、約２年、約３年、約４年、または約５年後に終了する期間に関して決定

される、態様４６に記載の方法。