

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-554020

(P2022-554020A)

(43)公表日 令和4年12月27日(2022.12.27)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202	4 C 0 8 4
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/37 (2006.01)	A 6 1 K 31/37	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全263頁)

(21)出願番号 特願2022-527146(P2022-527146)	(71)出願人 514000406
(86)(22)出願日 令和2年11月12日(2020.11.12)	アマリン ファーマシューティカルズ アイルランド リミテッド
(85)翻訳文提出日 令和4年7月8日(2022.7.8)	アイルランド国, ダブリン 2 ディー 0 2 ブイケー 6 0, サー ジョン ロジャーソンズ キー 7 7, ブロック シー, スペースズ サウス ドックランズ
(86)国際出願番号 PCT/US2020/060274	
(87)国際公開番号 WO2021/097120	
(87)国際公開日 令和3年5月20日(2021.5.20)	
(31)優先権主張番号 62/934,121	(74)代理人 100107456
(32)優先日 令和1年11月12日(2019.11.12)	弁理士 池田 成人
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	(74)代理人 100162352
(31)優先権主張番号 62/934,637	弁理士 酒巻 順一郎
(32)優先日 令和1年11月13日(2019.11.13)	(74)代理人 100123995
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	弁理士 野田 雅一
(31)優先権主張番号 62/934,879	(72)発明者 ソニ, バレシュ
	アメリカ合衆国, コネチカット州, ミ

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 心房細動および/または心房粗動を患う対象における心血管イベントのリスクを低減する方法

(57)【要約】

様々な実施形態において、本開示は、約 1 g ~ 約 4 g のエイコサペンタエン酸エチルエステルまたはその誘導体を含む薬学的組成物を対象に投与することにより、スタチン療法を受けており、心房細動および/または粗動を患っている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。

【選択図】 図 1

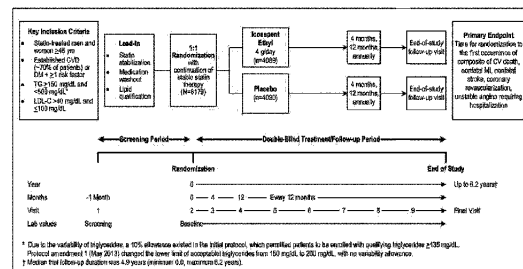


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者を治療するための方法であって、

前記患者が、少なくとも 150 mg / d l のトリグリセリドレベル、ならびに、心房細動および/または心房粗動の病歴を有するか否かを、

前記患者が、前記少なくとも 150 mg / d l のトリグリセリドレベルを有し、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有していたこと、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されたことを示す情報を取得すること、または取得していること、ならびに/あるいは

前記少なくとも 150 mg / d l のトリグリセリドレベル、ならびに心房細動および/または心房粗動の症状について対象を監視すること、または監視していることによって、判定すること、または判定していることと、 10

(a) 前記患者が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しており、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されており、ならびに/または監視時に心房細動および/もしくは心房粗動の症状を有していた場合、

(i) 前記患者に 1 日当たり約 4 g のエイコサペンタエン酸 (E P A) を投与した場合の、前記患者が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクが、前記患者における 1 つ以上の心血管イベントのリスクの低減よりも大きいか否かを判定すること、または

(i i) 前記患者に 1 日当たり約 4 g の E P A を投与した場合の、 1 つ以上の心血管イベントのリスクの低減が、前記患者が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクよりも大きいか否かを判定することと、 20

(b) (i) における前記患者が心房細動および/または心房粗動の症状を経験する前記リスクがより大きい場合、 1 日当たり約 4 g の E P A の代わりに心房細動粗動および/または心房粗動治療薬を前記患者に投与することと、

(c) (i i) における前記患者が 1 つ以上の心血管イベントの低減したリスクを有する前記リスクがより大きい場合、 1 日当たり約 4 g の E P A を前記患者に投与することと、を含む、方法。

【請求項 2】

(c) における前記対象が、 1 日当たり約 4 g の E P A を投与された場合、 (1) 心房細動および/または心房粗動症状の頻度の増加、および (2) 心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高い、請求項 1 に記載の方法。 30

【請求項 3】

前記対象がスタチンによって治療されており、前記対象が (a) または (b) にあるかに関係なく、前記対象を前記スタチンによって治療し続ける、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

対象を治療するための方法であって、

前記対象が、少なくとも 150 mg / d l のトリグリセリドレベル、ならびに、心房細動および/または心房粗動の病歴を有するか否かを、

(i) 前記対象が、前記少なくとも 150 mg / d l のトリグリセリドレベルを有し、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有していたこと、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されたことを示す情報を取得すること、または取得していること、ならびに/あるいは 40

(i i) 前記少なくとも 150 mg / d l のトリグリセリドレベル、ならびに心房細動および/または心房粗動の症状について前記対象を監視すること、または監視していることによって、判定すること、または判定していることと、

(a) 前記対象が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しており、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されており、ならびに/または前記監視中に心房細動および/もしくは心房粗動の症状が判定された場合、心房細動および/または心房粗動治療薬を前記対象に投与することと、 50

(b) 前記対象が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しておらず、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されておらず、ならびに/または前記監視中に心房細動および/もしくは心房粗動の症状が判定されなかった場合、心血管イベントのリスクを低減するために1日当たり約4gのエイコサペンタエン酸(EPA)を前記対象に投与することと、を含み、

心房細動粗動および/または心房粗動治療薬の投与後の、(a)における前記対象の心房細動および/または心房粗動のリスクが、(a)における前記対象が1日当たり約4gのEPAを投与された場合よりも低い、方法。

【請求項5】

(a)における前記対象が、1日当たり約4gのEPAを投与された場合、(1)心房細動および/または心房粗動症状の頻度の増加、および(2)心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高い、請求項4に記載の方法。

10

【請求項6】

前記対象が、スタチンによって治療されており、前記対象が(a)または(b)にあるかに関係なく、前記対象を前記スタチンによって治療し続ける、請求項4に記載の方法。

【請求項7】

前記心房細動粗動および/または心房粗動治療薬が、ワルファリン、ベータ遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬のうちの1つ以上である、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記ワルファリンが、1日当たり約25mgの用量で投与される、請求項7に記載の方法。

20

【請求項9】

前記対象の前記心血管イベントの前記リスクを低減することが、1つ以上の心血管の利点が生じると予測されることを判定することをさらに含む、請求項1~8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

前記心血管イベントが、心房細動および/または心房粗動を含まない、請求項1~9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

治療方法であって、
測定されたトリグリセリドレベルが150mg/dlを超え、心房細動または心房粗動の症状を以前に経験したことがある対象を特定することと、

30

150mg/dlを超えるトリグリセリドレベルを有し、心房細動または心房粗動のエピソードを以前に経験したことがある個人が、1日当たり4gのエイコサペンタエン酸(EPA)による治療時に、(1)心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および(2)心房細動または心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高いことを判定することと、

下記(a)または(b)のいずれかによる治療、すなわち、

(a)前記対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、前記対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定し、したがって、1日当たり4gのEPAによって前記対象を治療すること、または

40

(b)前記対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、前記対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定し、したがって、前記対象をEPAによる治療から除外し、代わりに前記対象をスタチンによって治療すること、を選択することと、を含む、治療方法。

【請求項12】

治療方法であって、

測定されたトリグリセリドレベルが150mg/dlを超え、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動の症状を以前に経験したことがある対象を特定すること

50

と、

150 mg / d l を超えるトリグリセリドレベルを有し、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動のエピソードを以前に経験したことがある個人が、1日当たり4 g のエイコサペンタエン酸 (EPA) による治療時に、(1) 心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および(2) 心房細動または心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高いことを判定することと、

下記(a)または(b)のいずれかによる治療、すなわち、

(a) 前記対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、前記対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定し、したがって、1日当たり4 g のEPAおよびスタチンによって前記対象を治療すること、または

10

(b) 対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、前記対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定し、したがって、前記対象をEPAによる治療から除外し、代わりに前記対象をスタチンによって治療し続けること、を選択することと、を含む、治療方法。

【請求項13】

治療方法であって、

測定されたトリグリセリドレベルが150 mg / d l を超え、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動の以前の病歴を有する対象を特定することと、

150 mg / d l を超えるトリグリセリドレベルを有し、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動の以前の病歴を有する個人が、1日当たり4 g のエイコサペンタエン酸 (EPA) による治療時に、(1) 心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および(2) 前記EPA治療からもたらされると予測される心血管の利点の両方を経験する可能性が高いことを判定することと、

20

下記(a)または(b)のいずれかによる治療、すなわち、

(a) 前記予測される心血管の利点が、前記対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定し、したがって、1日当たり4 g のEPAによって前記対象を治療すること、または

(b) 前記予測される心血管の利点が、前記対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定し、したがって、前記対象をEPAによる治療から除外し、代わりに前記対象をスタチンによって治療すること、を含む、治療方法。

30

【請求項14】

少なくとも約150 mg / d l のトリグリセリドレベルを有する対象における心血管イベントのリスクを低減する方法であって、前記心血管イベントを低減するのに効果的である期間にわたって、1日当たり少なくとも約4 g のエイコサペンタエン酸 (EPA) を前記対象に投与することを含み、前記対象が、前記心血管イベントの前記リスクを低減するのに効果的である前記期間中に心房細動および/または心房粗動を発症する、方法。

【請求項15】

前記対象が前記4 g のEPAの投与前に心房細動および/または粗動の病歴を有しない、請求項14に記載の方法。

40

【請求項16】

少なくとも約150 mg / d l のトリグリセリドレベルを有し、年齢65歳未満の対象における心血管イベントのリスクを低減する方法であって、前記心血管イベントを低減するのに効果的である期間にわたって、1日当たり少なくとも約4 g のエイコサペンタエン酸 (EPA) を前記対象に投与することを含み、前記対象が、心房細動および/または心房粗動の症状の増大を呈しない、方法。

【請求項17】

前記対象が、確立された心血管疾患を有する、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 18】

前記確立された心血管疾患が、文書化された冠動脈疾患、文書化された脳血管疾患、文書化された頸動脈疾患、文書化された末梢動脈疾患、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか1つの存在によって判定される、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象が、確立された心血管疾患を有しないが、心血管疾患の少なくとも2つのリスク因子を有する、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記EPAが、1日当たり1～4回の投与量単位で前記対象に投与される、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 21】

前記対象が、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値のうちの一つ以上を有する、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記対象が、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約1年間、少なくとも約2年間、少なくとも約3年間、少なくとも約4年間、または少なくとも約5年間にわたって前記EPAを投与される、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2019年11月12日に出願された米国特許仮出願第62/934,121号、2019年11月13日に出願された米国特許仮出願第62/934,637号、2019年11月13日に出願された米国特許仮出願第62/934,952号、2019年11月13日に出願された米国特許仮出願第62/934,879号、2020年2月14日に出願された米国特許仮出願第62/976,683号、および2019年12月13日に出願された米国特許仮出願第62/948,058号に対する優先権を主張し、これらの内容全体が参照により本明細書に組み込まれ、依拠される。

30

【0002】

[背景技術]

心血管疾患は、米国およびほとんどの欧州諸国における主要な死因の一つである。米国だけで7000万人を超える人々が、これらに限定されないが、高血圧、冠動脈心疾患、脂質異常症、うっ血性心不全、および脳卒中を含む心血管疾患または障害に罹患していると推定されている。

【0003】

脂質調節剤であるLovaza（登録商標）は、非常に高いトリグリセリドレベルを有する成人患者のトリグリセリドレベルを低減するための食事の補助剤として示されている。残念ながら、Lovaza（登録商標）は、一部の患者のLDL-Cおよび/または非HDL-Cレベルを著しく増加させ得る。心血管疾患および障害の改善された治療の必要性が存在する。

40

【0004】

[発明の概要]

様々な実施形態において、本開示は、心血管疾患および障害を治療および予防する方法を提供する。

【0005】

様々な実施形態において、本開示は、心血管疾患および障害を治療および予防する方法を提供する。

50

【 0 0 0 6 】

一態様において、本開示は、患者を治療するための方法であって、患者が、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベル、ならびに、心房細動および/または心房粗動の病歴を有するか否かを、患者が、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベルを有し、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有していたこと、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されたことを示す情報を取得すること、または取得していること、ならびに/あるいは、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベル、ならびに心房細動および/または心房粗動の症状について対象を監視すること、または監視していることによって、判定すること、または判定していることと、(a)患者が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有してあり、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されており、ならびに/または監視時に心房細動および/もしくは心房粗動の症状を有していた場合、(i)患者に1日当たり約4gのエイコサペンタエン酸(EPA)を投与した場合の、患者が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクが、患者における1つ以上の心血管イベントのリスクの低減よりも大きいかなかを判定すること、または、(ii)患者に1日当たり約4gのEPAを投与した場合の、1つ以上の心血管イベントのリスクの低減が、患者が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクよりも大きいかなかを判定することと、(b)(i)における患者が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクがより大きい場合、1日当たり約4gのEPAの代わりに心房細動粗動および/または心房粗動治療薬を患者に投与することと、(c)(ii)における患者が1つ以上の心血管イベントの低減したリスクを有するリスクがより大きい場合、1日当たり約4gのEPAを患者に投与することと、を含む、方法を提供する。

10

20

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態において、(c)における対象が、1日当たり約4gのEPAを投与された場合、(1)心房細動および/または心房粗動症状の頻度の増加、および(2)心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高い。いくつかの実施形態において、対象がスタチンによって治療されており、対象が(a)または(b)にあるかに関係なく、対象をスタチンによって治療し続ける。

【 0 0 0 8 】

別の態様において、本開示は、対象を治療するための方法であって、対象が、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベル、ならびに、心房細動および/または心房粗動の病歴を有するか否かを、(i)対象が、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベルを有し、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有していたこと、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されたことを示す情報を取得すること、または取得していること、ならびに/あるいは、(ii)少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベル、ならびに心房細動および/または心房粗動の症状について対象を監視すること、または監視していることによって、判定すること、または判定していることと、(a)対象が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有してあり、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されており、ならびに/または監視中に心房細動および/もしくは心房粗動の症状が判定された場合、心房細動および/または心房粗動治療薬を対象に投与することと、(b)対象が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しておらず、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されておらず、ならびに/または監視中に心房細動および/もしくは心房粗動の症状が判定されなかった場合、心血管イベントのリスクを低減するために1日当たり約4gのエイコサペンタエン酸(EPA)を対象に投与することと、を含み、心房細動粗動および/または心房粗動治療薬の投与後の、(a)における対象の心房細動および/または心房粗動のリスクが、(a)における対象が1日当たり約4gのEPAを投与された場合よりも低い、方法を提供する。

30

40

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態において、(a)における対象が、1日当たり約4gのEPAを投

50

与された場合(1)心房細動および/または心房粗動症状の頻度の増加、および(2)心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高い。いくつかの実施形態において、対象がスタチンによって治療されており、対象が(a)または(b)にあるかに関係なく、対象をスタチンによって治療し続ける。

【0010】

別の態様において、本開示は、治療方法であって、測定されたトリグリセリドレベルが150mg/dlを超え、心房細動または心房粗動の症状を以前に経験したことがある対象を特定することと、150mg/dlを超えるトリグリセリドレベルを有し、心房細動または心房粗動のエピソードを以前に経験したことがある個人が、1日当たり4gのエイコサペンタエン酸(EPA)による治療時に、(1)心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および(2)心房細動または心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高いことを判定することと、下記(a)または(b)のいずれかによる治療、すなわち、(a)対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定し、したがって、1日当たり4gのEPAによって対象を治療すること、または、(b)対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定し、したがって、対象をEPAによる治療から除外し、代わりに対象をスタチンによって治療すること、を選択することと、を含む、治療方法を提供する。

10

【0011】

いくつかの態様において、本開示は、治療方法であって、測定されたトリグリセリドレベルが150mg/dlを超え、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動の症状を以前に経験したことがある対象を特定することと、150mg/dlを超えるトリグリセリドレベルを有し、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動のエピソードを以前に経験したことがある個人が、1日当たり4gのエイコサペンタエン酸(EPA)による治療時に、(1)心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および(2)心房細動または心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高いことを判定することと、下記(a)または(b)のいずれかによる治療、すなわち、(a)対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定し、したがって、1日当たり4gのEPAおよびスタチンによって対象を治療すること、または、(b)対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定し、したがって、対象をEPAによる治療から除外し、代わりに対象をスタチンによって治療し続けること、を選択することと、を含む、治療方法を提供する。

20

30

【0012】

さらに別の態様において、本開示は、治療方法であって、測定されたトリグリセリドレベルが150mg/dlを超え、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動の以前の病歴を有する対象を特定することと、150mg/dlを超えるトリグリセリドレベルを有し、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動の以前の病歴を有する個人が、1日当たり4gのエイコサペンタエン酸(EPA)による治療時に、(1)心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および(2)EPA治療からもたらされると予測される心血管の利点の両方を経験する可能性が高いことを判定することと、下記(a)または(b)のいずれかによる治療、すなわち、(a)予測される心血管の利点が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定し、したがって、1日当たり4gのEPAによって対象を治療すること、または、(b)予測される心血管の利点が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定し、したがって、対象をEPAによる治療から除外し、代わりに対象をスタチンによって治療すること、を選択することと、を含む、治療方法を提供する。

40

【0013】

50

別の態様において、本開示は、少なくとも約 150 mg / d l のトリグリセリドレベルを有する対象における心血管イベントのリスクを低減する方法であって、心血管イベントを低減するのに効果的である期間にわたって、1日当たり少なくとも約 4 g のエイコサペンタエン酸 (EPA) を対象に投与することを含み、対象が、心血管イベントのリスクを低減するのに効果的である期間中に心房細動および / または心房粗動を発症する、方法を提供する。

【0014】

いくつかの態様において、本開示は、少なくとも約 150 mg / d l のトリグリセリドレベルを有し、年齢 65 歳未満の対象における心血管イベントのリスクを低減する方法であって、心血管イベントを低減するのに効果的である期間にわたって、1日当たり少なくとも約 4 g のエイコサペンタエン酸 (EPA) を対象に投与することを含み、対象が、心房細動および / または心房粗動の症状の増大を呈しない、方法を提供する。

10

【0015】

いくつかの実施形態において、心房細動粗動および / または心房粗動治療薬が、ワルファリン、ベータ遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬のうちの一つ以上である。いくつかの実施形態において、ワルファリンが 1日当たり約 25 mg の用量で投与される。

【0016】

いくつかの実施形態において、対象の心血管イベントのリスクを低減することが、1つ以上の心血管の利点が生じると予測されることを判定することをさらに含む。いくつかの実施形態において、心血管イベントが心房細動および / または心房粗動を含まない。

20

【0017】

いくつかの実施形態において、対象が 4 g の EPA の投与前に心房細動および / または粗動の病歴を有しない。いくつかの実施形態において、対象が、確立された心血管疾患を有する。いくつかの実施形態において、確立された心血管疾患が、文書化された冠動脈疾患、文書化された脳血管疾患、文書化された頸動脈疾患、文書化された末梢動脈疾患、またはそれらの組み合わせのうちいずれか一つの存在によって、判定される。いくつかの実施形態において、対象が、確立された心血管疾患を有しないが、心血管疾患の少なくとも 2 つのリスク因子を有する。

【0018】

いくつかの実施形態において、EPA が、1日当たり 1 ~ 4 回の投与量単位で対象に投与される。いくつかの実施形態において、対象が、少なくとも約 4 ヶ月、少なくとも約 1 年間、少なくとも約 2 年間、少なくとも約 3 年間、少なくとも約 4 年間、または少なくとも約 5 年間にわたって EPA を投与される。

30

【0019】

いくつかの実施形態において、対象は、約 200 mg / d L ~ 約 300 mg / d L のベースライン非 HDL - C 値、約 250 mg / d L ~ 約 300 mg / d L のベースライン総コレステロール値、約 140 mg / d L ~ 約 200 mg / d L のベースライン VLDL - C 値、約 10 ~ 約 30 mg / d L のベースライン HDL - C 値、および / または約 40 ~ 約 100 mg / d L のベースライン LDL - C 値のうちの一つ以上を有する。

【図面の簡単な説明】

40

【0020】

【図 1】本開示の実施形態による研究設計の概略図である。

【図 2】本開示の実施形態による患者の内訳を示す概略図である。

【図 3 A】主要複合評価項目の累積発生率の代表的な Kaplan-Meier イベント曲線である。図 3 A および図 3 B は、5 年間にわたる主要複合評価項目の 25% の相対リスク低減を示す。

【図 3 B】主要複合評価項目の累積発生率の代表的な Kaplan-Meier イベント曲線である。図 3 A および図 3 B は、5 年間にわたる主要複合評価項目の 25% の相対リスク低減を示す。

【図 4】各個別の評価項目の第 1 のイベントまでの時間として分析された主要評価項目の

50

個別の構成要素の代表的なフォレストプロットであり、各構成要素が個別に低減されたことを示す。

【図 5 A】重要副次複合評価項目の累積発生率の代表的な Kaplan-Meier イベント曲線である。図 5 A および図 5 B は、5 年間にわたる主要な副次複合評価項目の 26% の R R R があったことを示す。

【図 5 B】重要副次複合評価項目の累積発生率の代表的な Kaplan-Meier イベント曲線である。図 5 A および図 5 B は、5 年間にわたる主要な副次複合評価項目の 26% の R R R があったことを示す。

【図 6】ITT 集団の主要評価項目および重要二次評価項目の個別の構成要素の代表的なフォレストプロット分析である。

【図 7】特定の事前指定されたサブグループにおける主要有効性転帰の代表的なフォレストプロットである。図 6 および図 7 は、対象のベースライントリグリセリドレベル（例えば、150 対 < 150 mg/dL または 200 または < 200 mg/dL）が、主要評価項目転帰に影響しなかったことを示す。

【図 8】特定の事前指定されたサブグループにおける主要有効性転帰の代表的なフォレストプロットである。図 6 および図 7 は、対象のベースライントリグリセリドレベル（例えば、150 対 < 150 mg/dL または 200 または < 200 mg/dL）が、主要評価項目転帰に影響しなかったことを示す。

【図 9】特定の事前指定されたサブグループにおける副次有効性転帰の代表的なフォレストプロットである。図 9 および図 10 は、対象のベースライントリグリセリドレベル（例えば、150 対 < 150 mg/dL または 200 または < 200 mg/dL）が、重要副次評価項目転帰に影響しなかったことを示す。

【図 10】特定の事前指定されたサブグループにおける副次有効性転帰の代表的なフォレストプロットである。図 9 および図 10 は、対象のベースライントリグリセリドレベル（例えば、150 対 < 150 mg/dL または 200 または < 200 mg/dL）が、重要副次評価項目転帰に影響しなかったことを示す。

【図 11 A】1 年で達成されたトリグリセリドレベルによる主要および重要副次評価項目の代表的な Kaplan-Meier 曲線である。図 11 A および図 11 B は、患者のトリグリセリドレベルが、主要有効性評価項目または主要な副次有効性評価項目転帰に関して、プラセボと比較して、イコサペントエチルの有効性に影響を与えなかったことを示す。

【図 11 B】1 年で達成されたトリグリセリドレベルによる主要および重要副次評価項目の代表的な Kaplan-Meier 曲線である。図 11 A および図 11 B は、患者のトリグリセリドレベルが、主要有効性評価項目または主要な副次有効性評価項目転帰に関して、プラセボと比較して、イコサペントエチルの有効性に影響を与えなかったことを示す。

【図 12】評価項目の事前指定された階層的試験の代表的なフォレストプロットであり、すべての個別および複合虚血性評価項目がイコサペントエチル（AMR101）によって著しく低減されたことを示す。

【図 13】ITT 集団の経時的なトリグリセリド中央値の代表的なプロットである。

【図 14】ITT 集団の LDL-C（ホブキンス近似）中央値の代表的なプロットである。

【図 15】ITT 集団の無作為化の日付から研究の早期終了までの時間の代表的な Kaplan-Meier 曲線である。

【図 16】本開示の実施形態による研究設計の概略図である。

【図 17】患者の第 1、第 2、および再発性虚血性イベントの分布を示す代表的な棒グラフである。図 13 は、プラセボと比較して、イコサペントエチル（IPE）に無作為化された患者の第 1、第 2、および再発性虚血性イベントが低減されたことを示す。

【図 18】イコサペントエチルに無作為化された患者において全体的な累積主要評価項目が低減されたことを示す、主要評価項目の代表的な、全体的な累積イベントの Kaplan-Meier イベント曲線である。

【図 19】二次予防コホートの患者の主要評価項目の代表的な累積イベントの Kaplan-Meier

10

20

30

40

50

イヤーイベント曲線であり、図 18 と同様に、イコサペントエチルに無作為化された二次予防コホートの患者において累積主要評価項目も低減されたことを示す。

【図 20】一次予防コホートの患者の主要評価項目の代表的な累積イベントのカプランマイヤーイベント曲線であり、図 18 および 19 と同様に、イコサペントエチルに無作為化された一次予防コホートの患者において累積主要評価項目も低減されたことを示す。

【図 21】主要評価項目の各発生の総イベントの代表的なフォレストプロットである。図 21 は、主要複合評価項目の第 1、第 2、第 3、または第 4 の発生までの時間が、プラセボと比較して、イコサペントエチル基で一貫して低減されたことを示す。

【図 22】全体および構成要素ごとの、第 1 およびその後の主要評価項目イベントの割合の代表的な円グラフを含む。

【図 23】複合主要評価項目のイコサペントエチル対プラセボで 5 年間治療された 100 名の患者のリスクの差異を示す代表的なグラフである。

【図 24】主要および重要副次有効性評価項目の各発生の総イベントの代表的なフォレストプロットである。図 24 は、主要評価項目の各構成要素の総イベントが著しく低減されたことを示す。

【図 25】イコサペントエチルに無作為化された患者において全体的な累積重要副次評価項目が低減されたことを示す、重要副次評価項目の代表的な、全体的な累積イベントのカプランマイヤー曲線である。

【図 26】二次予防コホートの患者の重要副次評価項目の代表的な累積イベントのカプランマイヤー曲線であり、図 25 と同様に、イコサペントエチルに無作為化された二次予防コホートの患者において累積重要副次評価項目も低減されたことを示す。

【図 27】一次予防コホートの患者の重要副次評価項目の代表的な累積イベントのカプランマイヤー曲線であり、図 25 および 26 と同様に、イコサペントエチルに無作為化された一次予防コホートの患者において累積主要評価項目も低減されたことを示す。

【図 28】イコサペントエチルに無作為化された患者において全体的な累積主要評価項目が低減されたことを示す、主要評価項目の無作為化からの年数の関数としての、代表的な、全体的な累積カプランマイヤーイベント曲線である。

【図 29】イコサペントエチルに無作為化された患者において全体的な累積重要副次評価項目が低減されたことを示す、重要副次評価項目の無作為化からの年数の関数としての、代表的な、全体的な累積イベントのカプランマイヤー曲線である。

【図 30】イコサペントエチルに無作為化された二次予防コホートの患者において累積主要評価項目も低減されたことを示す、二次予防コホートの患者の重要副次評価項目の再発イベントの、無作為化からの年数の関数としての代表的なカプランマイヤー曲線である。

【図 31】イコサペントエチルに無作為化された二次予防コホートの患者において累積重要副次評価項目も低減されたことを示す、二次予防コホートの患者の重要副次評価項目の再発イベントの、無作為化からの年数の関数としての代表的なカプランマイヤー曲線である。

【図 32】イコサペントエチルに無作為化された一次予防コホートの患者において累積主要評価項目も低減されたことを示す、一次予防コホートの患者の主要評価項目の再発イベントの、無作為化からの年数の関数としての代表的なカプランマイヤー曲線である。

【図 33】イコサペントエチルに無作為化された一次予防コホートの患者において累積重要副次評価項目が低減されたことを示す、一次予防コホートの患者の重要副次評価項目の再発イベントの、無作為化からの年数の関数としての代表的なカプランマイヤー曲線である。

【図 34】イコサペントエチルおよびプラセボに無作為化された患者の主要複合評価項目および各個別の構成要素の、患者当たりのイベントの数ごとの総イベントの代表的なプロットである。

【図 35 A】それぞれ AMR 101 およびプラセボに無作為化された患者の総主要複合評価項目および副次複合評価項目イベントの代表的なフローチャートである。

【図 36 B】それぞれ AMR 101 およびプラセボに無作為化された患者の総主要複合評

10

20

30

40

50

価項目および副次複合評価項目イベントの代表的なフローチャートである。

【図36】全体および構成要素ごとの、第1およびその後の主要評価項目イベントの割合の代表的な円グラフを含む。

【図37A】患者の総（すなわち、第1およびその後の）主要複合評価項目イベントの分布を示す代表的な棒グラフである。図37Aは、イコサペントエチルに無作為化された患者の主要複合評価項目の総イベントで30%の相対リスクの低減があったことを示す。

【図37B】ITT集団のAMR101対プラセボに1:1で無作為化された患者の完全なデータセットにおける最初およびその後の主要複合評価項目イベントの分布を示す代表的なプロットである。

【図38A】それぞれ、第1の主要複合イベントおよび副次複合評価項目イベントの合計（すなわち、第1およびその後）および時間に対する経時的な、代表的な Kaplan-Meier 曲線である。図38Aおよび38Bは、プラセボと比較して、イコサペントエチルに無作為化された患者において、主要および主要な副次評価項目の両方が著しく低減されたことを示す。 10

【図38B】それぞれ、第1の主要複合イベントおよび副次複合評価項目イベントの合計（すなわち、第1およびその後）および時間に対する経時的な、代表的な Kaplan-Meier 曲線である。図38Aおよび38Bは、プラセボと比較して、イコサペントエチルに無作為化された患者において、主要および主要な副次評価項目の両方が著しく低減されたことを示す。

【図39】総主要複合評価項目イベントおよび重要副次複合評価項目イベントの代表的なフォレストプロットであり、プラセボと比較してイコサペントエチルに無作為化された患者において、主要評価項目および副次評価項目の第1、第2、および第3の発生までの時間が著しく低減されたことを示す。 20

【図40】主要および重要副次評価項目の複合の著しい低減があっただけでなく、個別の構成要素も著しく低減されたことを示す、イコサペントエチルおよびプラセボに無作為化された患者の総主要複合評価項目および重要副次複合評価項目、ならびに各個別の構成要素または評価項目の代表的なフォレストプロットである。

【図41A】イコサペントエチルおよびプラセボに無作為化された患者の、それぞれ、二項モデルによる選択されたサブグループの総主要複合評価項目および副次複合評価項目の代表的なフォレストプロットである。 30

【図41B】イコサペントエチルおよびプラセボに無作為化された患者の、それぞれ、二項モデルによる選択されたサブグループの総主要複合評価項目および副次複合評価項目の代表的なフォレストプロットである。

【図42】複合主要評価項目の全構成要素について、イコサペントエチル対プラセボで5年間治療された患者のリスクの差異を示す代表的なグラフであり、その期間内に、12の心血管死、42の心筋梗塞、14の脳卒中、76の冠動脈血行再建、および不安定狭心症による入院の16の発作を含む、約159の総主要評価項目イベントを予防することができたことを示す。

【図43】それぞれ、調整されていない値および調整された値の削減されたデータセットの、総主要複合評価項目イベントおよび重要副次複合評価項目イベント、ならびに第1、第2、および第3の発生のフォレストプロットを示す。 40

【図44】それぞれ、調整されていない値および調整された値の削減されたデータセットの、総主要複合評価項目イベントおよび重要副次複合評価項目イベント、ならびに第1、第2、および第3の発生のフォレストプロットを示す。

【図45】調整されていない値を使用して削減されたデータの、総主要複合評価項目イベントおよび総重要副次複合評価項目イベント、ならびに第1、第2、および第3の発生のそれぞれを示す。

【図46】調整されていない値を使用して削減されたデータの、総主要複合評価項目イベントおよび総重要副次複合評価項目イベント、ならびに第1、第2、および第3の発生のそれぞれを示す。 50

【図 4 7】調整された値を使用して削減されたデータセットの、総主要複合評価項目イベントおよび重要副次複合評価項目イベント、ならびに第 1、第 2、および第 3 の発生をそれぞれ示す。

【図 4 8】調整された値を使用して削減されたデータセットの、総主要複合評価項目イベントおよび重要副次複合評価項目イベント、ならびに第 1、第 2、および第 3 の発生をそれぞれ示す。

【図 4 9】それぞれ、調整されていない値および調整された値の完全なデータセットの、総主要複合評価項目イベントおよび重要副次複合評価項目イベント、ならびに第 1、第 2、および第 3 の発生を示す。

【図 5 0】それぞれ、調整されていない値および調整された値の完全なデータセットの、総主要複合評価項目イベントおよび重要副次複合評価項目イベント、ならびに第 1、第 2、および第 3 の発生を示す。 10

【図 5 1】ITT 集団の複合主要評価項目の全構成要素についての、AMR 101 対プラセボで 5 年間治療された 1000 人の患者のリスク差異を示す代表的な棒グラフである。

【図 5 2】対象の総主要複合評価項目イベントの低減を、トリグリセリドレベルの関数として示す代表的なフォレストプロットである。図 5 2 は、総主要複合評価項目が、トリグリセリド範囲全体にわたって、かつ定義された各トリグリセリドの三分位値内で、すべての患者において低減されたことを示す。

【図 5 3】対象の主要複合評価項目イベントの第 1 のイベントまでの時間を、トリグリセリドレベルの関数として示す代表的なフォレストプロットである。図 5 3 は、主要複合評価項目の第 1 のイベントまでの時間が、トリグリセリド範囲全体にわたって低減されたことを示す。 20

【図 5 4】ITT 集団の 1 年の四分位値におけるベースラインからの LDL - C パーセント変化によって主要複合評価項目に対するイコサペントエチルの影響を示す代表的なフォレストプロットである。

【図 5 5】1 日当たり 4 g のイコサペントエチルを投与された患者のプラセボ補正した血圧低下の代表的な棒グラフである。

【図 5 6】第 1、第 2、第 3、および第 4 の各イベントの経時的な治験薬アドヒアランスの代表的な棒グラフである。

【図 5 7 A】それぞれ、ITT 集団のプラセボ群における 1 年目の LDL - C の増大または変化なし / 低減による AMR 101 対プラセボの無作為化の日付から主要評価項目および重要副次評価項目までの時間の代表的な Kaplan-Meier 曲線である。 30

【図 5 7 B】それぞれ、ITT 集団のプラセボ群における 1 年目の LDL - C の増大または変化なし / 低減による AMR 101 対プラセボの無作為化の日付から主要評価項目および重要副次評価項目までの時間の代表的な Kaplan-Meier 曲線である。

【図 5 8 A】それぞれ、ITT 集団のプラセボ群における 2 年目の hsCRP の増大または変化なし / 低減による AMR 101 対プラセボの無作為化の日付から主要評価項目および重要副次評価項目までの時間の代表的な Kaplan-Meier 曲線である。

【図 5 8 B】それぞれ、ITT 集団のプラセボ群における 2 年目の hsCRP の増大または変化なし / 低減による AMR 101 対プラセボの無作為化の日付から主要評価項目および重要副次評価項目までの時間の代表的な Kaplan-Meier 曲線である。 40

【図 5 9】ITT 集団のサブグループ（地理的領域、心血管リスクカテゴリ、ベースラインのエゼチミブの使用、性別、年齢群）による主要評価項目の代表的なフォレストプロット分析である。

【図 6 0】ITT 集団のサブグループ（白人対非白人、ベースライン糖尿病、ベースラインスタチン強度、TG 200 対 < 200 mg / dL、TG 150 対 < 150 mg / dL、ならびに TG 200 および HDL - C 35 mg / dL）による主要評価項目の代表的なフォレストプロット分析である。

【図 6 1】ITT 集団のサブグループ（米国人対非米国人、hsCRP 2 対 > 2 mg / L、hsCRP 3 対 > 3 mg / L、ベースライン eGFR、三分位値による LDL - C 50

(導出)、および三分位値によるHDL-C)による主要評価項目の代表的なフォレストプロット分析である。

【図62】ITT集団のサブグループ(三分位値によるアポB、三分位値によるNon-HDL-C、および三分位値によるTG)による主要評価項目の代表的なフォレストプロット分析である。

【図63】ITT集団のサブグループ(地理的領域、心血管リスクカテゴリ、ベースラインのエゼチミブの使用、性別、年齢群)による重要副次評価項目の分析の代表的なフォレストプロット分析である。

【図64】ITT集団のサブグループ(白人対非白人、ベースライン糖尿病、ベースラインスタチン強度、TG 200対<200mg/dL、TG 150対<150mg/dL、ならびにTG 200およびHDL-C 35mg/dL)による重要副次評価項目の代表的なフォレストプロット分析である。

【図65】ITT集団のサブグループ(米国人対非米国人、hsCRP 2対>2mg/L、hsCRP 3対>3mg/L、ベースラインeGFR、三分位値によるLDL-C(導出)、および三分位値によるHDL-C)による重要副次評価項目の代表的なフォレストプロット分析である。

【図66】ITT集団のサブグループ(三分位値によるアポB、三分位値によるNon-HDL-C、および三分位値によるTG)による重要副次評価項目の代表的なフォレストプロット分析である。

【図67】各評価項目の相対リスク低減(RRR)を強調した、事前指定された階層的評価項目試験を示す代表的なフォレストプロットである。

【図68】ITT集団のベースラインにおける心房細動および/または粗動から24時間以上の入院を必要としたイコサペントエチル群とプラセボ群の両方からの患者を示す代表的なフォレストプロットである。

【図69A】プラセボ群とイコサペントエチル群との間の心房細動および/または粗動と出血との重複、ならびにITT集団の2つの群の間のリスク差異を示す代表的なプロットである。

【図69B】二次予防コホートのプラセボ群とイコサペントエチル群との間の心房細動および/または粗動と出血との重複を示す代表的なプロットである。

【図69C】高リスク一次予防コホートのプラセボ群とイコサペントエチル群との間の心房細動および/または粗動と出血との重複を示す代表的なプロットである。

【図70A】ITT集団の治療群別の24時間以上の入院を必要とする心房細動および/または粗動の評価項目までの時間を示す代表的な Kaplan-Meier 曲線である。

【図70B】ITT集団の治療群別の24時間以上の入院を必要とする心房細動および/または粗動の評価項目までの時間を示す代表的な Kaplan-Meier 曲線である。

【図71】ITT集団の心房細動および/または粗動の病歴によって評価項目を要約した代表的なフォレストプロットである。

【図72】ITT集団の研究中の心房細動および/または粗動による評価項目を示す代表的なフォレストプロットである。

【図73】ITT集団からの心房細動および/または粗動の病歴を有する患者に基づいて評価項目を要約した代表的なフォレストプロットである。

【図74】高リスク一次予防コホートの心房細動および/または粗動のベースライン病歴によって明確に判定された心房細動または粗動を示す代表的なフォレストプロットである。

【図75】二次予防コホートの心房細動または粗動のベースライン病歴によって明確に判定された心房細動または粗動を示す代表的なフォレストプロットである。

【図76】ITT集団のベースラインによる24時間を超える入院を必要とする心房細動および/または粗動を示すフォレストプロットである。

【図77】65歳未満の患者の利点およびリスクの考慮事項を示す代表的な棒グラフであり、患者集団における心房細動の発症リスクの低下を示す。

10

20

30

40

50

【図 7 8】65 歳以上の患者の利点およびリスクの考慮事項を示す代表的な棒グラフであり、患者集団における心房細動の発症リスクの増大を示す。

【図 7 9】安全性集団のヘモグロビンレベル中央値の経時変化を示す代表的なプロットである。

【図 8 0】安全性集団の血小板計数中央値の経時変化を示す代表的なプロットである。

【図 8 1】安全性集団のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 中央値の経時変化を示す代表的なプロットである。

【図 8 2】安全性集団のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 中央値の経時変化を示す代表的なプロットである。

【図 8 3】ITT 集団の薬物性の深刻な肝毒性を評価するための、ALT または AST のピーク値対総ビリルビンのピーク値の分布を示す代表的なプロットである。 10

【0021】

[発明を実施するための形態]

本開示は様々な形態において具現化することが可能であるが、いくつかの実施形態の以下の説明は、本開示が本発明の例示としてみなされるべきであり、本発明が示される特定の実施形態に限定されることを意図するものではないという理解によって行われる。見出しは、便宜的に提供されているにすぎず、本発明をいかようにも限定すると解釈されるべきではない。任意の見出しの下に示される実施形態は、他のいずれかの見出しの下に示される実施形態と組み合わせられ得る。

【0022】

この出願において特定される様々な定量値における数値の使用は、明示的な別段の規定がない限り、特定された範囲内の最小値および最大値の両方に「約」という単語が前に付されているかのように近似値として記載される。常に明確に述べられているわけではないが、すべての数値表示の前に「約」という用語が先行することを理解されたい。そのような範囲形式は便宜および簡潔さのために使用され、範囲の制限として明示的に指定された数値を含むように柔軟に理解されるべきであるが、あたかも各数値および部分範囲が明示的に指定されているように、その範囲内に包含されるすべての個々の数値または部分範囲を含むことも理解されるべきである。例えば、約 1 ~ 約 200 の範囲の比は、約 1 および約 200 の明示的に列挙された制限を含むが、約 2、約 3、および約 4 などの個々の比、ならびに約 10 ~ 約 50、約 20 ~ 約 100 などの部分範囲も含むことが理解されるべき 30

【0023】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、量または濃度などの測定可能な値を指す場合、指定された量の 20%、10%、5%、1%、0.5%、または 0.1% の変動を包含することを意味する。

【0024】

本明細書で使用される場合、「誘導体」という用語は、脂肪酸について言及する場合、例えば、遊離酸の形態の脂肪酸からの化学反応（すなわち、末端カルボキシル酸官能基）に由来した脂肪酸の任意の修飾された形態を包含することを意味する。本明細書で使用される場合、脂肪酸誘導体の非限定的な例には、メチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル、もしくはエチルエステルなどのアルキルエステル、リチウム塩、ナトリウム塩、もしくはカリウム塩などの脂肪酸の塩、またはグリセリド形態のモノ、ジ、またはトリグリセリド脂肪酸などの脂肪酸が含まれる。 40

【0025】

一実施形態において、EPA の誘導体が EPA の代わりに投与される場合、1 日当たり対象に投与される EPA 誘導体の量は、最大血清 EPA 濃度 (C_{max}) および曲線下面積 (AUC) に関して、ヒト対象に対して 1 日当たり 4 g の E-EPA の投与により生成される EPA の薬物動態プロファイルと実質的に一致するのに十分な量であり、本明細書では「用量等価量の EPA の誘導体」と称される。EPA の 1 日当たり 3.7 g の用量に 50

関して、用量等価量の E - E P A は、1 日当たり約 4 g の E - E P A である。

【 0 0 2 6 】

一実施形態において、エイコサペンタエン酸の遊離脂肪酸が対象に投与され、投与される量は、ヒト対象に対する 1 日当たり 4 g の E - E P A の投与により生成される薬物動態プロファイルと実質的に一致するのに十分なグラム重量である。別の実施形態において、エイコサペンタエン酸の誘導体が対象に投与され、投与される量は、ヒト対象に対する 1 日当たり 4 g の E - E P A の投与により生成される薬物動態プロファイルと実質的に一致するのに十分なグラム重量である。エイコサペンタエン酸の 1 日当たり 3 . 7 g の用量に

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される場合、「対照対象」という語句は、試験対象との比較の基準として使用される任意の対象を指す。対照対象は、これらに限定されないが、組成物を投与されていない、試験組成物以外の組成物（例えば、365 mg の E - E P A および 375 mg の E - D H A からなる L o v a z a（登録商標））を投与された、またはプラセボを投与された任意の対象を含む。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される場合、「心血管リスク分類 1」という語句は、確立された心血管疾患を有すると分類された対象を指す。心血管リスク分類 1 の患者は二次予防コホートに層別化された。心血管リスク分類 1 により定義された患者の指定は、二次予防層、二次予防コホート、および一次リスク分類と総称される。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される場合、「心血管リスク分類 2」という語句は、糖尿病（それ自体が心血管疾患のリスク因子である）および心血管疾患の少なくとも 1 つの追加のリスク因子を有すると分類されるが、確立された心血管疾患を有さない対象を指す。心血管リスク分類 2 の患者は、一次予防コホートに層別化された。心血管リスク分類 1 で定義された患者の指定は、一次予防層、一次予防コホート、および二次リスク分類と総称される。

【 0 0 3 0 】

また、範囲の開示は、列挙される最小値と最大値との間のあらゆる値を含む連続的な範囲、およびそのような値によって形成され得る任意の範囲として意図される。また、開示される数値を任意の他の開示される数値に分割することによって形成され得るあらゆるすべての比（および任意のそのような比の範囲）も本明細書で開示される。したがって、当業者は、多くのそのような比、範囲、および比の範囲が、本明細書に提示される数値から明確に得ることができ、すべての場合において、そのような比、範囲、および比の範囲が、本開示の様々な実施形態を表すことを理解するであろう。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される場合、「統計的有意性」という語句は、試験または実験によって生成されたデータからの結果を指し、無作為または偶然に発生する可能性は低い、代わりに特定の原因に起因する可能性が高い。統計的有意性は、p 値がデータ試料の平均および標準偏差の関数であり、統計結果が偶然またはサンプリングエラーによって発生した確率を示す、計算された確率（p 値）から評価される。p 値が 0 . 0 5 以下の場合、結果は統計的に有意であるとみなされ、95% の信頼水準に対応する。

【 0 0 3 2 】

「含むこと（comprising）」または「含む（comprise）」は、組成物および方法が列挙された要素を含むが、他のものを除外しないことを意味することを意図している。「から本質的になる」は、組成物および方法を定義するために使用される場合、述べられた目的のための組み合わせに対して任意の本質的に重要な他の要素を除外することを意味するものとする。したがって、本明細書で定義されるように要素から本質的になる組成物は、請求される発明の基本的かつ新規の特性に実質的に影響を与えない他の材料またはステップを除外しない。「からなる」とは、他の成分の微量を超える要素および実質的な方法ステップを除外することを意味するものとする。これらの移行用語の各々

10

20

30

40

50

によって定義される実施形態は、本発明の範囲内である。

【0033】

略語の一覧：ANOVA、分散分析；ASCVD、アテローム性動脈硬化性心血管疾患；CI、信頼区間；RRR、相対的リスク低減；HR、ハザード比；CV、心血管；DM、糖尿病；HDL-C、高密度リポタンパク質コレステロール；HIV/AIDS、ヒト免疫不全ウイルス/後天性免疫不全症候群；ICD-9、国際疾病分類、第9改訂；TG、トリグリセリド；TC、総コレステロール；VLDL-C超低密度リポタンパク質コレステロール、アポB、アポリポタンパク質B；hsCRP、高感度C反応性タンパク質；hsTnT、高感度トロポニン；RLP-C、粒子コレステロールのような残骸；LDL-C、低密度リポタンパク質コレステロール；MI、心筋梗塞；非HDL-C、非高密度リポタンパク質コレステロール；PAD、末梢動脈疾患；REDUCE-IT、イコサペントエチル介入試験による心血管イベントの低減；SD、標準偏差；TG、トリグリセリド；およびHLB、親水性親油性バランス。

10

【0034】

組成物

一実施形態において、本開示の組成物は、約1mg～約10,000mg、25～約5000mg、約50～約3000mg、約75mg～約2500mg、または約100mg～約1000mg、例えば、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、約2000mg、約2025mg、約2050mg、約2075mg、約2100mg、約2125mg、約2150mg、約2175mg、約2200mg、約2225mg、約2250mg、約2275mg、約2300mg、約2325mg、約2350mg、約2375mg、約2400mg、約2425mg、約2450mg、約2475mg、約2500mg、約2525mg、約2550mg、約2575mg、約2600mg、約2625mg、約2650mg、約2675mg、約2700mg、約2725mg、約2750mg、約2775mg、約2800mg、約2825mg、約2850mg、約2875mg、約2900mg、約2925mg、約2950mg、約2975mg、約3000mg、約3025mg、約3050mg、約3075mg、約3100mg、約3125mg、約3150mg、約3175mg、約3200mg、約3225mg、約3250mg、約3275mg、約3300mg、約3325mg、約3350mg、約3375mg、約3400mg、約3425mg、約3450mg、約3475mg、約3500mg、約3525mg、約3550mg、約3575mg、約3600mg、約3625mg、約3650mg、約3675mg、約3700mg、約3725mg、約3750mg、約3775mg、約3800mg、約3825mg、約3850mg、約3875mg、約3900mg、約3925mg、約3950mg、約3975mg、約4000mg、約4025mg、約4050mg、約4075mg、約4100mg、約4125mg、約4150mg、約4175mg、約4200mg、約4225mg、約4250mg、

20

30

40

50

約 4 2 7 5 m g、約 4 3 0 0 m g、約 4 3 2 5 m g、約 4 3 5 0 m g、約 4 3 7 5 m g、
 約 4 4 0 0 m g、約 4 4 2 5 m g、約 4 4 5 0 m g、約 4 4 7 5 m g、約 4 5 0 0 m g、
 約 4 5 2 5 m g、約 4 5 5 0 m g、約 4 5 7 5 m g、約 4 6 0 0 m g、約 4 6 2 5 m g、
 約 4 6 5 0 m g、約 4 6 7 5 m g、約 4 7 0 0 m g、約 4 7 2 5 m g、約 4 7 5 0 m g、
 約 4 7 7 5 m g、約 4 8 0 0 m g、約 4 8 2 5 m g、約 4 8 5 0 m g、約 4 8 7 5 m g、
 約 4 9 0 0 m g、約 4 9 2 5 m g、約 4 9 5 0 m g、約 4 9 7 5 m g、約 5 0 0 0 m g、
 約 5 0 2 5 m g、約 5 0 5 0 m g、約 5 0 7 5 m g、約 5 1 0 0 m g、約 5 1 2 5 m g、
 約 5 1 5 0 m g、約 5 1 7 5 m g、約 5 2 0 0 m g、約 5 2 2 5 m g、約 5 2 5 0 m g、
 約 5 2 7 5 m g、約 5 3 0 0 m g、約 5 3 2 5 m g、約 5 3 5 0 m g、約 5 3 7 5 m g、
 約 5 4 0 0 m g、約 5 4 2 5 m g、約 5 4 5 0 m g、約 5 4 7 5 m g、約 5 5 0 0 m g、
 約 5 5 2 5 m g、約 5 5 5 0 m g、約 5 5 7 5 m g、約 5 6 0 0 m g、約 5 6 2 5 m g、
 約 5 6 5 0 m g、約 5 6 7 5 m g、約 5 7 0 0 m g、約 5 7 2 5 m g、約 5 7 5 0 m g、
 約 5 7 7 5 m g、約 5 8 0 0 m g、約 5 8 2 5 m g、約 5 8 5 0 m g、約 5 8 7 5 m g、
 約 5 9 0 0 m g、約 5 9 2 5 m g、約 5 9 5 0 m g、約 5 9 7 5 m g、約 6 0 0 0 m g、
 約 6 0 2 5 m g、約 6 0 5 0 m g、約 6 0 7 5 m g、約 6 1 0 0 m g、約 6 1 2 5 m g、
 約 6 1 5 0 m g、約 6 1 7 5 m g、約 6 2 0 0 m g、約 6 2 2 5 m g、約 6 2 5 0 m g、
 約 6 2 7 5 m g、約 6 3 0 0 m g、約 6 3 2 5 m g、約 6 3 5 0 m g、約 6 3 7 5 m g、
 約 6 4 0 0 m g、約 6 4 2 5 m g、約 6 4 5 0 m g、約 6 4 7 5 m g、約 6 5 0 0 m g、
 約 6 5 2 5 m g、約 6 5 5 0 m g、約 6 5 7 5 m g、約 6 6 0 0 m g、約 6 6 2 5 m g、
 約 6 6 5 0 m g、約 6 6 7 5 m g、約 6 7 0 0 m g、約 6 7 2 5 m g、約 6 7 5 0 m g、
 約 6 7 7 5 m g、約 6 8 0 0 m g、約 6 8 2 5 m g、約 6 8 5 0 m g、約 6 8 7 5 m g、
 約 6 9 0 0 m g、約 6 9 2 5 m g、約 6 9 5 0 m g、約 6 9 7 5 m g、約 7 0 0 0 m g、
 約 7 0 2 5 m g、約 7 0 5 0 m g、約 7 0 7 5 m g、約 7 1 0 0 m g、約 7 1 2 5 m g、
 約 7 1 5 0 m g、約 7 1 7 5 m g、約 7 2 0 0 m g、約 7 2 2 5 m g、約 7 2 5 0 m g、
 約 7 2 7 5 m g、約 7 3 0 0 m g、約 7 3 2 5 m g、約 7 3 5 0 m g、約 7 3 7 5 m g、
 約 7 4 0 0 m g、約 7 4 2 5 m g、約 7 4 5 0 m g、約 7 4 7 5 m g、約 7 5 0 0 m g、
 約 7 5 2 5 m g、約 7 5 5 0 m g、約 7 5 7 5 m g、約 7 6 0 0 m g、約 7 6 2 5 m g、
 約 7 6 5 0 m g、約 7 6 7 5 m g、約 7 7 0 0 m g、約 7 7 2 5 m g、約 7 7 5 0 m g、
 約 7 7 7 5 m g、約 7 8 0 0 m g、約 7 8 2 5 m g、約 7 8 5 0 m g、約 7 8 7 5 m g、
 約 7 9 0 0 m g、約 7 9 2 5 m g、約 7 9 5 0 m g、約 7 9 7 5 m g、約 8 0 0 0 m g、
 約 8 0 2 5 m g、約 8 0 5 0 m g、約 8 0 7 5 m g、約 8 1 0 0 m g、約 8 1 2 5 m g、
 約 8 1 5 0 m g、約 8 1 7 5 m g、約 8 2 0 0 m g、約 8 2 2 5 m g、約 8 2 5 0 m g、
 約 8 2 7 5 m g、約 8 3 0 0 m g、約 8 3 2 5 m g、約 8 3 5 0 m g、約 8 3 7 5 m g、
 約 8 4 0 0 m g、約 8 4 2 5 m g、約 8 4 5 0 m g、約 8 4 7 5 m g、約 8 5 0 0 m g、
 約 8 5 2 5 m g、約 8 5 5 0 m g、約 8 5 7 5 m g、約 8 6 0 0 m g、約 8 6 2 5 m g、
 約 8 6 5 0 m g、約 8 6 7 5 m g、約 8 7 0 0 m g、約 8 7 2 5 m g、約 8 7 5 0 m g、
 約 8 7 7 5 m g、約 8 8 0 0 m g、約 8 8 2 5 m g、約 8 8 5 0 m g、約 8 8 7 5 m g、
 約 8 9 0 0 m g、約 8 9 2 5 m g、約 8 9 5 0 m g、約 8 9 7 5 m g、約 9 0 0 0 m g、
 約 9 0 2 5 m g、約 9 0 5 0 m g、約 9 0 7 5 m g、約 9 1 0 0 m g、約 9 1 2 5 m g、
 約 9 1 5 0 m g、約 9 1 7 5 m g、約 9 2 0 0 m g、約 9 2 2 5 m g、約 9 2 5 0 m g、
 約 9 2 7 5 m g、約 9 3 0 0 m g、約 9 3 2 5 m g、約 9 3 5 0 m g、約 9 3 7 5 m g、
 約 9 4 0 0 m g、約 9 4 2 5 m g、約 9 4 5 0 m g、約 9 4 7 5 m g、約 9 5 0 0 m g、
 約 9 5 2 5 m g、約 9 5 5 0 m g、約 9 5 7 5 m g、約 9 6 0 0 m g、約 9 6 2 5 m g、
 約 9 6 5 0 m g、約 9 6 7 5 m g、約 9 7 0 0 m g、約 9 7 2 5 m g、約 9 7 5 0 m g、
 約 9 7 7 5 m g、約 9 8 0 0 m g、約 9 8 2 5 m g、約 9 8 5 0 m g、約 9 8 7 5 m g、
 約 9 9 0 0 m g、約 9 9 2 5 m g、約 9 9 5 0 m g、約 9 9 7 5 m g、または約 1 0 , 0
 0 0 m g のエイコサペンタエン酸の1日用量を提供するのに十分な量で対象に投与される。

10

20

30

40

【 0 0 3 5 】

一実施形態において、本開示の方法で使用するための組成物は、エイコサペンタエン酸

50

、またはその薬学的に許容可能なエステル、誘導体、複合体、もしくは塩、または前述のいずれかの混合物を含み、本明細書ではまとめて「EPA」と称される。本文脈における「薬学的に許容可能な」という用語は、問題の物質が対象に対して許容不能な毒性または組成物の他の構成要素との相互作用を生成しないことを意味する。一実施形態において、EPAの誘導体は、これらに限定されないが、メチルもしくは他のアルキルエステル、再エステル化モノグリセリド、再エステル化ジグリセリドおよび再エステル化トリグリセリド、またはそれらの混合物を含む。一実施形態において、そのようなEPAの誘導体は、4グラムのイコサペンタ酸エチルに含まれる同じモル数のEPAを含む量で毎日投与される。

【0036】

別の実施形態において、EPAは、エイコサペンタエン酸エステルを含む。別の実施形態において、EPAは、エイコサペンタエン酸のC₁-C₅アルキルエステルを含む。別の実施形態において、EPAは、エイコサペンタエン酸エチルエステル(E-EPA)、エイコサペンタエン酸メチルエステル、エイコサペンタエン酸プロピルエステル、またはエイコサペンタエン酸ブチルエステルを含む。

【0037】

別の実施形態において、EPAは、エチル-EPA、メチル-EPA、リチウムEPA、モノ-、ジ-、もしくはトリグリセリドEPA、またはEPAの任意の他のエステルもしくは塩の形態、またはEPAの遊離酸形態である。EPAは、その酸化速度を遅らせるが、代わりにその生物学的作用をいかなる実質的な程度にも変化させない2-置換誘導体または他の誘導体の形であってもよい。EPAの任意の特定の形態(エイコサペンタエン酸エチルエステル、イコサペンタエチルまたはE-EPA)がこの出願全体で言及されている場合、EPAのいかなる薬学的に許容可能な誘導体も、遊離酸形態のイコサペンタメチルまたはエイコサペンタエン酸を含めて、その場所で置き換えることができる。エイコサペンタエン酸エチルエステル、イコサペンタエチル、およびE-EPAは互換的に参照される。

【0038】

別の実施形態において、EPAは、約50mg~約5000mg、約75mg~約2500mg、または約100mg~約1000mg、例えば、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1125mg、約1150mg、約1175mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、約2000mg、約2025mg、約2050mg、約2075mg、約2100mg、約2125mg、約2150mg、約2175mg、約2200mg、約2225mg、約2250mg、約2275mg、約2300mg、約2325mg、約2350mg、約2375mg、約2400mg、約2425mg、約2450mg、約2475mg、約2500mg、約2525mg、約2550mg、約2575mg、約2600mg、約2625mg、約2650mg、約2675mg、約2700mg、約2725mg、約2750mg、約2775mg、約2800mg、約2825mg、約2850mg、約2875mg、約2900mg、約2925mg、約2950mg、約2975mg、約3000mg、約3025mg、約3050mg、約3075mg、約3100mg、約3125mg、約3150mg、約3175mg、約3200mg、約3225mg、約3250mg、約3275mg、約3300mg、約3325mg、約3350mg、約3375mg、約3400mg、約3425mg、約3450mg、約3475mg、約3500mg、約3525mg、約3550mg、約3575mg、約3600mg、約3625mg、約3650mg、約3675mg、約3700mg、約3725mg、約3750mg、約3775mg、約3800mg、約3825mg、約3850mg、約3875mg、約3900mg、約3925mg、約3950mg、約3975mg、約4000mg、約4025mg、約4050mg、約4075mg、約4100mg、約4125mg、約4150mg、約4175mg、約4200mg、約4225mg、約4250mg、約4275mg、約4300mg、約4325mg、約4350mg、約4375mg、約4400mg、約4425mg、約4450mg、約4475mg、約4500mg、約4525mg、約4550mg、約4575mg、約4600mg、約4625mg、約4650mg、約4675mg、約4700mg、約4725mg、約4750mg、約4775mg、約4800mg、約4825mg、約4850mg、約4875mg、約4900mg、約4925mg、約4950mg、約4975mg、約5000mg、

10

20

30

40

50

50 mg、約 2875 mg、約 2900 mg、約 2925 mg、約 2950 mg、約 2975 mg、約 3000 mg、約 3025 mg、約 3050 mg、約 3075 mg、約 3100 mg、約 3125 mg、約 3150 mg、約 3175 mg、約 3200 mg、約 3225 mg、約 3250 mg、約 3275 mg、約 3300 mg、約 3325 mg、約 3350 mg、約 3375 mg、約 3400 mg、約 3425 mg、約 3450 mg、約 3475 mg、約 3500 mg、約 3525 mg、約 3550 mg、約 3575 mg、約 3600 mg、約 3625 mg、約 3650 mg、約 3675 mg、約 3700 mg、約 3725 mg、約 3750 mg、約 3775 mg、約 3800 mg、約 3825 mg、約 3850 mg、約 3875 mg、約 3900 mg、約 3925 mg、約 3950 mg、約 3975 mg、約 4000 mg、約 4025 mg、約 4050 mg、約 4075 mg、約 4100 mg、約 4125 mg、約 4150 mg、約 4175 mg、約 4200 mg、約 4225 mg、約 4250 mg、約 4275 mg、約 4300 mg、約 4325 mg、約 4350 mg、約 4375 mg、約 4400 mg、約 4425 mg、約 4450 mg、約 4475 mg、約 4500 mg、約 4525 mg、約 4550 mg、約 4575 mg、約 4600 mg、約 4625 mg、約 4650 mg、約 4675 mg、約 4700 mg、約 4725 mg、約 4750 mg、約 4775 mg、約 4800 mg、約 4825 mg、約 4850 mg、約 4875 mg、約 4900 mg、約 4925 mg、約 4950 mg、約 4975 mg、または約 5000 mg の量で、本開示の方法に従って有用な組成物中に存在する。

10

20

【0039】

別の実施形態において、本発明に従って有用な組成物は、存在する場合、約 10 重量%以下、約 9 重量%以下、約 8 重量%以下、約 7 重量%以下、約 6 重量%以下、約 5 重量%以下、約 4 重量%以下、約 3 重量%以下、約 2 重量%以下、約 1 重量%、または約 0.5 重量%以下のドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む。別の実施形態において、本開示の組成物は、DHA を実質的に含まない。さらに別の実施形態において、本開示で有用な組成物は、DHA および/またはその誘導体を含まない。一実施形態において、DHA の誘導体は、これらに限定されないが、メチルもしくは他のアルキルエステル、再エステル化モノグリセリド、再エステル化ジグリセリドおよび再エステル化トリグリセリド、またはそれらの混合物を含む。

30

【0040】

別の実施形態において、EPA は、本開示の方法において有用である組成物中に存在するすべての脂肪酸の少なくとも約 70 重量%、少なくとも約 80 重量%、少なくとも約 90 重量%、少なくとも約 95 重量%、少なくとも約 96 重量%、少なくとも約 97 重量%、少なくとも約 98 重量%、少なくとも約 99 重量%、または約 100 重量%を含む。

【0041】

いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも 96 重量%のエイコサペンタエン酸エチルエステルおよび約 2 重量%未満の防腐剤を含む。いくつかの実施形態において、防腐剤は、全ラセミの - トコフェロールなどのトコフェロールである。

【0042】

別の実施形態において、本開示の方法に従って有用な組成物は、EPA 以外の任意の脂肪酸の、総組成物または総脂肪酸含有量の約 10 重量%未満、約 9 重量%未満、約 8 重量%未満、約 7 重量%未満、約 6 重量%未満、約 5 重量%未満、約 4 重量%未満、約 3 重量%未満、約 2 重量%未満、約 1 重量%未満、約 0.5 重量%未満、または約 0.25 重量%未満を含む。「EPA 以外の脂肪酸」の具体例としては、リノレン酸 (LA)、アラキドン酸 (AA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、アルファ-リノレン酸 (ALA)、ステアロン酸 (STA)、エイコサトリエン酸 (ETA)、および/またはドコサペンタエン酸 (DPA) が挙げられる。別の実施形態において、本開示の方法に従って有用な組成物は、EPA および/または DHA 以外の総脂肪酸の約 0.1 重量% ~ 約 4 重量%、約 0.5 重量% ~ 約 3 重量%、または約 1 重量% ~ 約 2 重量%を含む。一実施形態において、EPA 以外の脂肪酸には、それらの脂肪酸の誘導体が含まれる。脂肪酸の誘導体には、こ

40

50

れらに限定されないが、メチルもしくは他のアルキルエステル、再エステル化モノグリセリド、再エステル化ジグリセリドおよび再エステル化トリグリセリド、または脂肪酸のそれらの混合物が含まれる。

【0043】

別の実施形態において、本開示に従って有用な組成物は、以下の特徴のうちの1つ以上を有する：(a) エイコサペンタエン酸エチルエステルは、少なくとも約96重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約98重量%の、組成物中に存在するすべての脂肪酸を表す、(b) 組成物は、約4重量%以下、約3重量%以下、または約2重量%以下の、エイコサペンタエン酸エチルエステル以外の総脂肪酸を含む、(c) 組成物は、約0.6%以下、約0.5%以下、または約0.4%以下の、エイコサペンタエン酸エチル 10
エステル以外の任意の個々の脂肪酸を含む、(d) 組成物は、約1~約2、約1.2~約1.8、または約1.4~約1.5の屈折率(20)を有する、(e) 組成物は、約0.8~約1.0、約0.85~約0.95、または約0.9~約0.92の比重(20)を有する、(e) 組成物は、約20ppm以下、約15ppm以下、または約10ppm以下の重金属を含む、(f) 組成物は、約5ppm以下、約4ppm以下、約3ppm以下、または約2ppm以下のヒ素を含む、および/または(g) 組成物は、約5meq/kg以下、約4meq/kg以下、約3meq/kg、もしくは約2meq/kg以下の過酸化物価を有する。

【0044】

いくつかの実施形態において、本開示に従って使用するための組成物は、自己乳化型組成物である。いくつかの実施形態において、自己乳化型組成物は、オメガ3脂肪酸およびその誘導体(例えば、薬学的に許容可能な塩および/またはエステル)からなる群から選択される少なくとも1つの化合物を含む。別の実施形態において、組成物は、乳化剤を含む。いくつかの実施形態において、乳化剤は、少なくとも約10の親水性親油性バランス(HLB)を有する。乳化剤の非限定的な例には、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、シヨ糖脂肪酸エステル、およびレシチンが含まれる。別の実施形態において、オメガ3脂肪酸またはその誘導体は、組成物の総重量または総組成物の総脂肪酸の約50重量%~約95重量%の量で存在する。いくつかの実施形態において、オメガ3脂肪酸は、EPAおよび/またはDHAである。いくつかの実施形態において、EPAは、自己乳化型組成物中に存在するすべての脂肪酸の少なくとも約95重量%の量で存在する。別の実施形態において、組成物は、DHAを実質的に含まない。さらに別の実施形態において、組成物は、エタノールを実質的に含まない。 20

【0045】

別の実施形態において、組成物は、組成物の総重量の約50重量%~約95重量%の、オメガ-3多価不飽和脂肪酸およびその誘導体(例えば、薬学的に許容可能な塩および/またはエステル)からなる群から選択される少なくとも1つの化合物を含む自己乳化型組成物である。別の実施形態において、組成物は、組成物の総重量の約1重量%~約20重量%の、少なくとも約10の親水性親油性バランスを有する乳化剤としてのシヨ糖脂肪酸 40
エステルを含む。別の実施形態において、組成物はグリセリンを含む。別の実施形態において、組成物は、総組成物の約0重量%~約5重量%のエタノールを含む。別の実施形態において、自己乳化型組成物は、組成物の総重量の約50重量%~約95重量%の、オメガ-3多価不飽和脂肪酸およびその誘導体からなる群から選択される少なくとも1つの化合物と、組成物の総重量の約1重量%~約20重量%の、少なくとも約10のHLBを有する乳化剤としてのシヨ糖脂肪酸エステルと、グリセリンと、組成物の総重量の約0重量%~約4重量%のエタノールとを含む。別の実施形態において、シヨ糖脂肪酸エステルは、ラウリン酸スクロース、ミリスチン酸スクロース、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、またはオレイン酸スクロースのうちの一つ以上である。別の実施形態において、オメガ3多価不飽和脂肪酸は、EPA、DHA、またはそれらの誘導体のうちの 50

1つ以上である。さらに別の実施形態において、オメガ3多価不飽和脂肪酸は、エチル - E P Aおよび/またはエチル - D H Aである。

【0046】

別の実施形態において、組成物は、組成物の総重量の約50重量%~約95重量%の、オメガ-3多価不飽和脂肪酸およびその誘導体(例えば、薬学的に許容可能な塩および/またはエステル)からなる群から選択される少なくとも1つの化合物と、組成物の総重量の約5重量%~約50重量%の、少なくとも約10のHLBを有する乳化剤とを含む自己乳化型組成物であり、エタノール含有量は、組成物の総重量の最大約4重量%である。いくつかの実施形態において、オメガ3多価不飽和脂肪酸は、E P Aおよび/またはD H Aである。別の実施形態において、組成物はエタノールを含まない。別の実施形態において、乳化剤は、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、およびレシチンからなる群から選択される少なくとも1つのメンバーである。別の実施形態において、乳化剤は、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、およびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選択される少なくとも1つのメンバーである。

10

【0047】

別の実施形態において、硬化ヒマシ油は、ポリオキシエチレン(20)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油、またはポリオキシエチレン(100)硬化ヒマシ油からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーである。別の実施形態において、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、およびポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートからなる群から選択される少なくとも1つのメンバーである。別の実施形態において、スクロース脂肪酸エステルは、ラウリン酸スクロース、ミリスチン酸スクロース、パルミチン酸スクロース、ステアリン酸スクロース、およびオレイン酸スクロースからなる群から選択される少なくとも1つのメンバーである。

20

30

【0048】

いくつかの実施形態において、組成物は、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素化大豆レシチン、および卵黄レシチンからなる群から選択されるレシチンを含む。別の実施形態において、組成物は多価アルコールを含み、多価アルコールはプロピレングリコールまたはグリセリンである。別の実施形態において、組成物は、E P A、D H A、および/またはその誘導体(例えば、それらの薬学的に許容可能な塩およびエステル)からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーを含み、組成物は、エチル - E P Aおよび/またはエチル - D H Aを含む。別の実施形態において、組成物は、少なくとも約10のHLBを有し、かつオメガ3ポリ不飽和脂肪酸および/またはその誘導体(例えば、薬学的に許容可能な塩および/またはエステル)からなる群から選択される少なくとも1つの化合物100重量部に対して約10~約100重量部である乳化剤を含む。

40

【0049】

別の実施形態において、自己乳化型組成物は、第1の医薬成分として約70重量%~約90重量%のエイコサペンタエン酸エチルエステルを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約0.5~約0.6重量%の水をさらに含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約1重量%~約29重量%の、乳化剤としてのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む。別の実施形態において、組成物は、約100重量部のエイコサペンタエン酸エチルエステルに対して約1~約25重量部のレシチンを含む。さらに別の実施形態において、組成物は、第2の医薬成分としてピタバスタチン、ロスバスタチン、またはその塩を含む。別の実施形態において、エタノールおよび/または多価アルコール

50

は、組成物の総重量の最大約4重量%を構成する。別の実施形態において、組成物は、第2の医薬成分として、約100重量部のエイコサペンタエン酸エチルエステル、約0.01~約1重量部のピタバスタチンもしくはその塩、または約100重量部のエイコサペンタエン酸エチルエステルに対して約0.03~約5重量部のロスバスタチンもしくはその塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、硬カプセルおよび/または軟カプセルに封入され、軟カプセルのカプセルフィルムは、ゼラチンを含み得る。別の実施形態において、自己乳化型組成物は、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油および/またはポリオキシエチレンヒマシ油をさらに含む。別の実施形態において、乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油を含む。いくつかの実施形態において、ピタバスタチン、ロスバスタチン、またはそれらの塩は、ピタバスタチンカルシウムまたはロスバスタチンカルシウムである。別の実施形態において、レヒチンは大豆レヒチンである。別の実施形態において、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレートである。

10

【0050】

いくつかの実施形態において、E-EPAを含む自己乳化型組成物は、標準的なE-EPA製剤と比較して改善された生物学的利用能を有する。標準的なE-EPA製剤は、自己乳化型ではない製剤である。いくつかの実施形態において、約1.8~約3.8gのE-EPAを含む自己乳化型組成物は、自己乳化型組成物として製剤化されていない約4gのE-EPAと実質的に同等の生物学的利用能を有する。いくつかの実施形態において、E-EPAを含む自己乳化は、例えば、米国食品医薬品局(FDA)のガイドラインを使用して自己乳化として製剤化されていない約4gのE-EPAとの生物学的同等性について評価される。

20

【0051】

別の実施形態において、本開示の方法に従って有用な組成物は、経口送達可能である。本明細書における「経口送達可能」または「経口投与」という用語は、対象への治療剤またはその組成物の送達の任意の形態を含み、薬剤または組成物が飲み込まれるかどうかにかかわらず、薬剤または組成物は、対象の口内に置かれる。したがって、「経口投与」には、頬側および舌下ならびに食道投与が含まれる。一実施形態において、組成物は、カプセル、例えば、ソフトゼラチンカプセル中に存在する。

【0052】

本開示に従って使用するための組成物は、1回以上の投与量単位として製剤化され得る。本明細書における「用量単位」および「投与量単位」という用語は、治療効果を提供するための単回投与に好適である量の治療剤を含有する薬学的組成物の一部を指す。そのような投薬量単位は、1日当たり1回~複数回(すなわち、1~約10、1~8、1~6、1~4、または1~2)の回数、または治療応答を誘発するのに必要な多くの回数を投与され得る。

30

【0053】

一実施形態において、本開示の組成物は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヶ月の期間、室温、冷蔵(例えば、約5~約5~10)温度、または凍結で維持される密閉容器内での保管時に、元々その中に存在する活性成分の少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97.5%、または少なくとも約99%を呈する。

40

【0054】

治療方法

一実施形態において、本開示は、心血管関連疾患および障害の治療および/または予防のための方法を提供する。本明細書における「心血管関連疾患および障害」という用語は、心臓または血管(すなわち、動脈および静脈)の任意の疾患もしくは障害、またはそれらの任意の症状を指す。心血管関連疾患および障害の非限定的な例には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症、冠動脈心疾患、血管疾患、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、不整脈、高血圧、心筋梗塞、および他の心血管イベントを含む

50

【 0 0 5 5 】

所与の疾患または障害に関連する「治療」という用語は、限定されないが、疾患もしくは障害を抑制すること、例えば、疾患もしくは障害の進行を停止すること；疾患もしくは障害を緩和すること、例えば、疾患もしくは障害の退行をもたらすこと；疾患もしくは障害によって引き起こされるまたは疾患もしくは障害に起因する状態を緩和すること、例えば、疾患もしくは障害の症状を緩和または治療することを含む。所与の疾患または障害に関連する「予防」という用語は、何も起こっていない場合は疾患発症の開始を予防すること、障害もしくは疾患に罹患しやすい素因を有し得るが、まだ障害もしくは疾患を有すると診断されていない対象において疾患もしくは障害が起こるのを予防すること、および／または、すでに存在する場合、さらなる疾患／障害の発症を予防することを意味する。

10

【 0 0 5 6 】

様々な実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、(a)スタチン療法を受けており、かつ約135 mg / d L ~ 約500 mg / d の空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象を特定することであって、当該対象が確立した心血管疾患を有するか、または心血管疾患を発症するリスクが高い、特定することと、(b)1日当たり約1 g ~ 約4 g のエイコサペンタエン酸（遊離酸）またはその誘導体（エチルまたはメチルエステル）を含む組成物を対象に投与することを含む。本明細書で提供される「組成物」および「薬学的組成物」という用語は、互換的に参照される。

20

【 0 0 5 7 】

様々な実施形態において、本開示は、対象における心血管イベントのリスクを低減する方法であって、対象が、少なくとも150 mg / d l のトリグリセリドレベル、ならびに、心房細動および／または心房粗動の病歴を有するか否かを判定すること、または判定していることを含む、方法を提供する。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態において、対象が、少なくとも150 mg / d l のトリグリセリドレベル、ならびに、心房細動および／または心房粗動の病歴を有するか否かを判定することが、患者が、少なくとも150 mg / d l のトリグリセリドレベルを有し、心房細動および／もしくは心房粗動の症状を以前に有していたこと、ならびに／または心房細動および／もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されたことを示す情報を取得すること、または取得していることを含む。別の実施形態において、対象が、少なくとも150 mg / d l のトリグリセリドレベル、ならびに、心房細動および／または心房粗動の病歴を有するか否かを判定することが、少なくとも150 mg / d l のトリグリセリドレベル、ならびに心房細動および／または心房粗動の症状について対象を監視すること、または監視していることを含む。いくつかの実施形態では、対象は、対象から得られた血液試料中のトリグリセリドレベルを測定することによって、少なくとも約150 mg / d l のトリグリセリドレベルを有すると判定される。いくつかの実施形態において、対象は、対象が心房細動および／または粗動の症状を有するかまたは有していたか否かを識別することによって、心房細動および／または心房粗動の病歴を有すると判定される。心房細動および／または心房粗動の症状の非限定的な例には、1分当たり約100回を超える心拍数（b p m）；動悸；息切れ；胸部の痛み、圧迫感、狭窄感、もしくは不快感；めまい；立ちくらみ；または失神が含まれる。いくつかの実施形態において、対象は、(a)心不全；(b)以前の心臓発作；(c)心臓弁膜異常；(d)高血圧；(e)甲状腺機能障害；(f)慢性肺疾患；(g)糖尿病；(h)肥満；および(i)先天性心疾患を含む心房細動および／または心房粗動のリスク因子を有する。いくつかの実施形態において、対象は、心電図（ECG）、植込み型ペースメーカー、植込み型除細動器、および／または皮下植込み型心臓モニターのうちの一つ以上を使用して、心房細動および／または粗動の症状について監視される。

30

40

【 0 0 5 9 】

50

いくつかの実施形態において、方法は、対象が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しており、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されており、ならびに/または監視時に心房細動および/もしくは心房粗動の症状を有していた場合に、対象が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクを判定することをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象がEPAを投与された場合に、対象が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクを判定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象がEPAを投与された場合に対象が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクが、対象における心血管イベントのリスクの低減よりも大きいか否かを判定することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象に1日当たり約4gのEPAを投与した場合の、1つ以上の心血管イベントのリスクの低減が、対象が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクよりも大きいか否かを判定することを含む。

10

【0060】

いくつかの実施形態において、対象がEPAを投与された場合に対象が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクが、心血管イベントのリスクの低減よりも大きいか否かを判定することは、心房細動および/または心房粗動の症状の増大のリスクと比較したときの、1つ以上の心血管イベントの低減のリスク利点を評価することを含む。心房細動および/または粗動は、心臓の上腔で始まる異常な電気信号によって引き起こされる。異常信号が心臓を通過するとき、対象は、息切れ、倦怠感、または軽い頭痛に加えて、心臓粗動(例えば、急速な鼓動)を経験する可能性がある。ただし、心房細動および/または粗動は、心臓が急速に鼓動している場合に胸部不快感を引き起こす可能性があるが、心房細動および/または粗動は、一般に、対象が心血管イベント(例えば、心血管死、冠動脈血行再建、不安定狭心症、心筋梗塞、および/または脳卒中)を経験することと比較して、それほど深刻ではない。したがって、いくつかの実施形態では、対象における1つ以上の心血管イベントのリスクの低減の利点は、心房細動および/または心房粗動の症状の増大に関連するリスクにまさる。いくつかの実施形態において、対象にEPAを投与することの利点が、EPAの投与の結果として対象が経験する心房細動および/または心房粗動の症状の増大と比較して大きい場合、対象は、1つ以上の心血管イベントのリスクを低減するために、EPAを投与される。

20

【0061】

いくつかの実施形態において、1つ以上の心血管イベントを低減するために対象にEPAを投与することの利点が、対象が心房細動および/または心房粗動に関連する症状を経験するリスクよりも小さい場合、対象はEPAを投与されない。例えば、いくつかの実施形態では、心房細動および/または心房粗動の症状は、対象がEPAを投与された場合に対象が心血管イベントを経験することを症状が示唆するほどに大きい。いくつかの実施形態では、心房細動および/または心房粗動の症状の増大に関連するリスクが、対象にEPAを投与することの利点よりも大きい場合、対象は、EPAを投与されない。いくつかの実施形態において、対象は、代わりにスタチンを投与され、および/または、すでにスタチン療法を受けている場合、スタチンを受け続ける。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、心房細動および/または心房粗動の症状に関連するリスクは、心房細動および/または心房粗動の症状について対象を監視し、対象がEPAを投与された場合に症状が心血管イベントを引き起こすのに十分に深刻であるか否かを判定することによって判定される。いくつかの実施形態では、リスクは、心拍数の一貫性、心収縮、心房での血液貯留、血液凝固のリスクの増大、および/または血栓の増大について対象を評価することに基づく。

40

【0063】

いくつかの実施形態において、患者が、以前に心房細動および/または心房粗動の症状を有しており、以前に心房細動および/もしくは心房粗動ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動の症状を患っていると診断されている場合、方法は、EPAの代わ

50

りに、心房細動および/または心房粗動治療薬を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、心房細動粗動および/または心房粗動治療薬の投与後の、対象の心房細動および/または心房粗動のリスクが、対象がEPAを投与された場合よりも低い。いくつかの実施形態において、心房細動粗動および/または心房粗動治療薬の投与後の、心房細動および/または心房粗動のリスクが、対象が1日当たり4gのEPAを投与された場合よりも低い。

【0064】

いくつかの実施形態において、対象が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクがより大きい場合、方法は、EPAの代わりに心房細動粗動および/または心房粗動治療薬を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、1日当たり約4gのEPAの代わりに、心房細動粗動および/または心房粗動治療薬を投与される。

10

【0065】

いくつかの実施形態において、対象に投与される心房細動粗動および/または心房粗動治療薬は、ベータ遮断薬、抗凝固剤、抗血栓剤、カルシウムチャンネル遮断薬、抗血小板物質、ナトリウムチャンネル遮断薬、またはカリウムチャンネル遮断薬のうちの一つ以上である。ベータ遮断薬の非限定的な例は、アセプトロール、メトプロロール、ナドロール、ピンドロール、ベータペース、プロプラノロールを含む。抗凝固剤の非限定的な例は、リバロキサバン、ダビガトラン、アピキサバン、およびエドキサバンを含む。抗血栓剤の非限定的な例は、ワルファリン、ヘパリン、アスピリン、チクロピジン、およびジピリダモールを含む。カルシウムチャンネル遮断薬の非限定的な例は、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、および塩酸ベラパミルを含む。抗血小板物質の非限定的な例は、アスピリン、アナグレリド、ジピリダモール、ボラパキサール、アピキサバン、リバロキサバン、ダルテパリン、およびフォンダパリヌクスを含む。ナトリウムチャンネル遮断薬の非限定的な例は、プロカインアミド、ジソピラミド、キニジン、およびフレカイニドを含む。カリウムチャンネル遮断薬の非限定的な例は、ドロネダロン、イブチリド、およびソタロールを含む。

20

【0066】

いくつかの実施形態において、心房細動粗動および/または心房粗動治療薬は、標準用量の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態において、対象は、約20mg~約80mgの用量のベータ遮断薬を投与される。いくつかの実施形態において、対象は、約2.5mg~約250mgの用量の抗凝固剤を投与される。いくつかの実施形態において、対象は、約2.5mg~約10mgの用量のカルシウムチャンネル遮断薬を投与される。いくつかの実施形態において、対象は、約30mg~約300mgの用量の抗血小板物質を投与される。いくつかの実施形態において、対象は、約20mg~約150mgの用量のナトリウムチャンネル遮断薬を投与される。いくつかの実施形態において、対象は、約20mg~約150mgの用量のカリウムチャンネル遮断薬を投与される。いくつかの実施形態において、対象は、25mgの用量のワルファリンを投与される。

30

【0067】

また別の実施形態において、対象が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しておらず、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されておらず、ならびに/または監視中に心房細動および/もしくは心房粗動の症状が判定されなかった場合、方法は、心血管イベントのリスクを低減するためにEPAを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、1日当たり約4gのEPAが対象に投与される。

40

【0068】

いくつかの実施形態において、患者が一つ以上の心血管イベントの低減したリスクを有するリスクがより大きい場合、方法は、EPAを患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、対象がEPAを投与された場合、対象は、心房細動および/または心房粗動症状の頻度の増加と、心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する。いくつかの実施形態では、1日当たり約4gのEPAが対象に投与される。

【0069】

50

いくつかの実施形態では、対象が心房細動および/または粗動の症状を経験するリスクが大きいか否かに関係なく、対象がスタチンによって治療されている場合、方法は、対象をスタチンによって治療し続けることを含む。いくつかの実施形態では、対象が1つ以上の心血管イベントの低減されたリスクを有するリスクが大きいか否かに関係なく、対象がスタチンによって治療されている場合、方法は、対象をスタチンによって治療し続けることを含む。いくつかの実施形態では、対象が心房細動および/または心房粗動症状を経験および増大し、心血管イベントの頻度が低減する可能性があるか否かに関係なく、対象がスタチンによって治療されている場合、方法は対象をスタチンによって治療し続けることを含む。

【0070】

いくつかの実施形態において、方法は、150 mg / d lを超えるトリグリセリドレベルを有し、心房細動または心房粗動のエピソードを以前に経験したことがある個人が、1日当たり4 gのEPAによる治療時に、(1)心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および(2)心房細動または心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高いことを判定することを含め、対象における心血管イベントのリスクを低減することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、測定されたトリグリセリドレベルが150 mg / d lを超え、以前に心房細動および/または心房粗動の症状を経験したことがある対象を特定することをさらに含む。

【0071】

いくつかの実施形態において、方法は、対象の、心房細動または心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、対象における心房細動または心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、この判定後に、方法は、対象にEPAを投与することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象に1日当たり約4 gのEPAを投与することを含む。

【0072】

また別の実施形態において、方法は、対象の、心房細動または心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、患者における心房細動または心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定することをさらに含む。いくつかの実施形態において、この判定後に、対象は、EPAを投与されず、代わりに、スタチンを投与される。いくつかの実施形態において、方法は、対象がすでにスタチン療法を受けている場合に、患者にスタチンを投与し続けることを含む。

【0073】

いくつかの実施形態において、方法は、1つ以上の心血管の利点が生じると予測されることを判定することによって、1つ以上の心血管イベントのリスクを低減することをさらに含む。いくつかの実施形態において、心血管イベントが心房細動および/または心房粗動を含まない。いくつかの実施形態では、心血管イベントは、心血管死、冠状動脈血行再建、不安定狭心症、脳卒中、および心筋梗塞のうちの一つ以上である。いくつかの実施形態では、心血管イベントは、心臓突然死、心停止、またはその両方である。

【0074】

いくつかの実施形態では、方法は、対象における心血管イベントのリスクを低減することを含み、対象は、治療の過程の間に心房細動および/または心房粗動を発症する。いくつかの実施形態において、方法は、心血管イベントのリスクを低減するのに効果的である期間にわたってEPAを対象に投与することを含み、対象が、心血管イベントのリスクを低減するのに効果的である期間中に心房細動および/または心房粗動を発症する。いくつかの実施形態において、治療の前に、対象が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しておらず、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されておらず、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動の症状を呈していなかったと判定される。いくつかの実施形態において、対象は、1日当たり約4 gのEPAを投与される。

【0075】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、方法は、年齢 65 歳未満の対象における心血管イベントのリスクを低減することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、心血管イベントを低減するのに効果的である期間にわたって EPA を対象に投与することを含み、対象が、心房細動および / または心房粗動の症状の増大を呈しない。いくつかの実施形態において、治療の前に、年齢 65 歳未満の対象が、心房細動および / もしくは心房粗動の症状を以前に有しておらず、心房細動および / もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されておらず、ならびに / または心房細動および / もしくは心房粗動の症状を呈していなかったと判定される。いくつかの実施形態において、対象は、1 日当たり約 4 g の EPA を投与される。いくつかの実施形態では、対象は、65 歳未満、60 歳未満、55 歳未満、50 歳未満、45 歳未満、40 歳未満、35 歳未満、30 歳未満、またはそれ未満である。

10

【0076】

いくつかの実施形態では、方法は、心房細動および / または心房粗動の病歴を有する対象における心臓突然死のリスクを低減することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、心房細動および / または心房粗動の病歴を有する対象における心停止のリスクを低減することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、対象が、心房細動および / もしくは心房粗動の症状を以前に有しており、心房細動および / もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されており、ならびに / または心房細動および / もしくは心房粗動の症状を有していたか否かに基づいて、対象が心房細動および / または心房粗動の病歴を有するかどうかを判定することを含む。

【0077】

20

様々な実施形態において、本開示は、抗血栓剤療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、(a) 抗血栓剤療法を受けており、かつ約 135 mg / dL ~ 約 500 mg / d の空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象を特定することと、当該対象が確立した心血管疾患を有するか、または心血管疾患を発症するリスクが高い、特定することと、(b) 1 日当たり約 1 g ~ 約 4 g のエイコサペンタエン酸 (遊離酸) またはその誘導体 (エチルまたはメチルエステル) を含む組成物を対象に投与することとを含む。本明細書で提供される「組成物」および「薬学的組成物」という用語は、互換的に参照される。

【0078】

様々な実施形態において、本開示は、抗血栓剤療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、(a) 抗血栓剤療法を受けており、かつ約 80 mg / dL ~ 約 1500 mg / dL の空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象を特定することと、当該対象が確立した心血管疾患を有するか、または心血管疾患を発症するリスクが高い、特定することと、(b) 1 日当たり約 1 g ~ 約 4 g のエイコサペンタエン酸 (遊離酸) またはその誘導体 (エチルまたはメチルエステル) を含む組成物を対象に投与することとを含む。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクの低減は、対象のトリグリセリドレベルの低減と相関していない。

30

【0079】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象のベースライントリグリセリドレベルの低減を伴うまたは伴わない抗血栓剤療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。したがって、心血管イベントの低減は、対象のトリグリセリドレベルの低減と相関していない。したがって、対象がトリグリセリドレベルの低減を呈するかどうかにかかわらず、対象は心血管イベントのリスクの低減を経験する。いくつかの実施形態において、方法は、エイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含み、対象は、組成物の投与後のある期間の間、空腹時トリグリセリドレベルの統計的に有意な変化を呈さない。いくつかの実施形態において、期間は、約 1 年 ~ 約 5 年、約 1 年 ~ 約 6 年、約 1 年 ~ 約 7 年、約 1 年 ~ 約 8 年、または約 1 年 ~ 約 9 年である。別の実施形態において、対象は、約 5 年を超える、約 6 年を超える、約 7 年を超える、約 8 年を超える、約 9 年を超える、または約 10 年を超える期間で空腹時トリグ

40

50

リセリドの低減を呈する。

【0080】

いくつかの実施形態において、本開示は、抗血栓剤療法を受けている対象における総心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、エイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含む。総心血管イベントには、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第8、第9、第10、またはそれ以上の心血管イベントが含まれる。いくつかの実施形態において、対象は、心血管イベントを経験したことがないが、心血管イベントを経験するリスクが高い。いくつかの実施形態において、対象は、複数の心血管イベント（すなわち、第2、第3、第4、またはそれ以上）および任意のその後の心血管イベントのリスクの低減を経験したことがある。いくつかの実施形態において、総心血管イベントは、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%、または少なくとも約50%低減される。いくつかの実施形態において、総心血管イベントは、対象の空腹時ベースライントリグリセリドレベルに関係なく低減される。例えば、総心血管イベントは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時トリグリセリドの三分位値における対象は、約80mg/dL～約190mg/dL（160mg/dLの中央トリグリセリドレベル）のトリグリセリドレベルを有し、中ベースライン空腹時トリグリセリドの三分位値における対象は、約191mg/dL～約250mg/dL（215mg/dLの中央トリグリセリドレベル）のトリグリセリドレベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時トリグリセリド三分位値における対象は、約251mg/dL～約1400mg/dL（304mg/dLのトリグリセリドレベルの中央値）のトリグリセリドレベルを有する。

10

20

【0081】

いくつかの実施形態において、本開示は、抗血栓療法を受けている対象における心血管イベントを低減する方法を提供し、方法は、対象が心房細動および/もしくは心房粗動を有するか、または以前に有したことがあるかどうかを尋ねることを、対象の介護者に指示することまたは指示していること、対象が心房細動および/もしくは心房粗動の症状を有するか、または以前に有したことがあるかどうかを評価することまたは評価していること、心房細動および/もしくは心房粗動の症状について対象を監視することまたは監視していること、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動の症状について対象を監視するガイダンスを対象の介護者に提供することまたは提供していることを含む。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与すること、または投与していることをさらに含む。

30

【0082】

いくつかの実施形態において、本開示は、抗血栓剤療法を受けている対象における心血管イベントの発生率を低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含み、対象は心房細動および/または心房粗動ならびに心血管イベントの低減を経験するか、または心血管イベントを経験しない。例えば、組成物の投与は、心血管イベントを心房細動および/または心房粗動の医学的にそれほど重篤でない結果にシフトさせる。したがって、いくつかの実施形態において、対象は、心血管イベントの代わりに心房細動および/または心房粗動を経験する。別の実施形態において、対象は、ベースラインまたはプラセボ対照と比較して、心房細動および/または心房粗動の症状の増加、ならびに心血管イベントの低減を呈する。いくつかの実施形態において、心房細動および/または心房粗動の症状の増加は、ベースラインまたはプラセボ対照と比較して統計的に有意である。例えば、心房細動および/または心房粗動の症状は、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、または少なくとも約5%増加する。さらに別の実施形態において、入院を必要とする心房細動および/または心房粗動の発生率は、ベースラインまたはプラセボ対照と比較して、対象においてより大きい。いくつかの実施形態に

40

50

において、対象は心拍数の低下を経験する。

【0083】

様々な実施形態において、本開示は、抗血栓剤および/またはスタチン療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、(a) 抗血栓療法および/またはスタチン療法を受けており、かつ約135 mg/dL ~ 約500 mg/dの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象を特定することであって、当該対象が確立した心血管疾患を有するか、または心血管疾患を発症するリスクが高い、特定することと、(b) 1日当たり約1g ~ 約4gのエイコサペンタエン酸(遊離酸)またはその誘導体(エチルまたはメチルエステル)を含む組成物を対象に投与することを含む。本明細書で提供される「組成物」および「薬学的組成物」という用語は、互換的に参照される。

10

【0084】

様々な実施形態において、本開示は、抗血栓剤および/またはスタチン療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、(a) 抗血栓療法および/またはスタチン療法を受けており、かつ約80 mg/dL ~ 約1500 mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象を特定することであって、当該対象が確立した心血管疾患を有するか、または心血管疾患を発症するリスクが高い、特定することと、(b) 1日当たり約1g ~ 約4gのエイコサペンタエン酸(遊離酸)またはその誘導体(エチルまたはメチルエステル)を含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクの低減は、対象のトリグリセリドレベルの低減と相関していない。

20

【0085】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象のベースライントリグリセリドレベルの低減を伴うまたは伴わない抗血栓剤および/またはスタチン療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。したがって、心血管イベントの低減は、対象のトリグリセリドレベルの低減と相関していない。したがって、対象がトリグリセリドレベルの低減を呈するかどうかにかかわらず、対象は心血管イベントのリスクの低減を経験する。いくつかの実施形態において、方法は、エイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含み、対象は、組成物の投与後のある期間の間、空腹時トリグリセリドレベルの統計的に有意な変化を呈さない。いくつかの実施形態において、期間は、約1年 ~ 約5年、約1年 ~ 約6年、約1年 ~ 約7年、約1年 ~ 約8年、または約1年 ~ 約9年である。別の実施形態において、対象は、約5年を超える、約6年を超える、約7年を超える、約8年を超える、約9年を超える、または約10年を超える期間で空腹時トリグリセリドの低減を呈する。

30

【0086】

いくつかの実施形態において、本開示は、抗血栓剤および/またはスタチン療法を受けている対象における総心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、エイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含む。総心血管イベントには、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第8、第9、第10、またはそれ以上の心血管イベントが含まれる。いくつかの実施形態において、対象は、心血管イベントを経験したことがないが、心血管イベントを経験するリスクが高い。いくつかの実施形態において、対象は、複数の心血管イベント(すなわち、第2、第3、第4、またはそれ以上)および任意のその後の心血管イベントのリスクの低減を経験したことがある。いくつかの実施形態において、総心血管イベントは、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%、または少なくとも約50%低減される。いくつかの実施形態において、総心血管イベントは、対象の空腹時ベースライントリグリセリドレベルに関係なく低減される。例えば、総心血管イベントは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時トリグリセリドの三分位値における対象は、約80 mg/dL ~ 約190 mg/d

40

50

d L (1 6 0 m g / d L の中央トリグリセリドレベル) のトリグリセリドレベルを有し、中ベースライン空腹時トリグリセリドの三分位値における対象は、約 1 9 1 m g / d L ~ 約 2 5 0 m g / d L (2 1 5 m g / d L の中央トリグリセリドレベル) のトリグリセリドレベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時トリグリセリド三分位値における対象は、約 2 5 1 m g / d L ~ 約 1 4 0 0 m g / d L (3 0 4 m g / d L のトリグリセリドレベルの中央値) のトリグリセリドレベルを有する。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態において、本開示は、抗血栓療法および/またはスタチン療法を受けている対象における心血管イベントを低減する方法を提供し、方法は、対象が心房細動および/もしくは心房粗動を有するか、または以前に有したことがあるかどうかを尋ねることを、対象の介護者に指示することまたは指示していること、対象が心房細動および/もしくは心房粗動の症状を有するか、または以前に有したことがあるかどうかを評価することまたは評価していること、心房細動および/もしくは心房粗動の症状について対象を監視することまたは監視していること、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動の症状について対象を監視するガイダンスを対象の介護者に提供することまたは提供していることを含む。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与すること、または投与していることをさらに含む。

10

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態において、本開示は、抗血栓剤および/またはスタチン療法を受けている対象における心血管イベントの発生率を低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含み、対象は心房細動および/または心房粗動ならびに心血管イベントの低減を経験するか、または心血管イベントを経験しない。例えば、組成物の投与は、心血管イベントを心房細動および/または心房粗動の医学的にそれほど重篤でない結果にシフトさせる。したがって、いくつかの実施形態において、対象は、心血管イベントの代わりに心房細動および/または心房粗動を経験する。別の実施形態において、対象は、ベースラインまたはプラセボ対照と比較して、心房細動および/または心房粗動の症状の増加、ならびに心血管イベントの低減を呈する。いくつかの実施形態において、心房細動および/または心房粗動の症状の増加は、ベースラインまたはプラセボ対照と比較して統計的に有意である。例えば、心房細動および/または心房粗動の症状は、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、または少なくとも約 5 % 増加する。さらに別の実施形態において、入院を必要とする心房細動および/または心房粗動の発生率は、ベースラインまたはプラセボ対照と比較して、対象においてより大きい。いくつかの実施形態において、対象は心拍数の低下を経験する。

20

30

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態において、本開示は、低度、中度、または高度スタチン療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物および低強度、中強度、または高強度スタチン療法を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、低強度スタチン療法は、約 5 m g ~ 約 1 0 m g のシンバスタチンを含む。いくつかの実施形態において、中強度スタチン療法は、約 5 m g ~ 約 1 0 m g のロスバスタチン、約 1 0 m g ~ 約 2 0 m g のアトルバスタチン、約 2 0 m g ~ 4 0 m g のシンバスタチン、または約 1 0 m g ~ 約 2 0 m g のシンバスタチン + 約 5 m g ~ 約 1 0 m g のエゼチミブを含む。いくつかの実施形態において、高強度スタチン療法は、約 2 0 m g ~ 約 4 0 m g のロスバスタチン、約 4 0 m g ~ 約 8 0 m g のアトルバスタチン、約 8 0 m g のシンバスタチン、または約 4 0 m g ~ 約 8 0 m g のシンバスタチン + 約 5 m g ~ 約 1 0 m g のエゼチミブを含む。いくつかの実施形態において、対象は、高度スタチン療法を投与され、低度または中程度のスタチン療法の対象と比較して、心血管イベントのより大きな低減を示した。いくつかの実施形態において、中等度スタチン療法を受けている対

40

50

象は、高度または低度スタチン療法のいずれかを受けている対象と比較して、心血管イベントのより大きな低減を呈する。いくつかの実施形態において、低度スタチン療法を受けている対象は、高度または中等度スタチン療法の対象と比較して、心血管イベントのより大きな低減を呈する。いくつかの実施形態において、より大きな低減は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約100%、またはそれ以上の低減である。

【0090】

いくつかの実施形態において、抗血栓療法は、1つ以上の抗血小板物質療法および/または1つ以上の抗凝固剤療法を含む。いくつかの実施形態において、抗血小板物質療法は、アスピリンおよび/またはクロピドグレルである。いくつかの実施形態では、抗凝固剤療法はワルファリンである。いくつかの実施形態において、アスピリン、クロピドグレル、またはワルファリンが、抗血栓単剤療法である。いくつかの実施形態において、抗血栓療法は、1つ以上の抗血小板物質療法および1つ以上の抗凝固剤療法を含む。いくつかの実施形態において、1つ以上の抗血小板物質療法を投与された対象は、抗凝固剤療法または1つ以上の抗血小板物質療法および抗凝固剤療法のいずれかを受けている対象と比較して、心血管イベントのより大きい低減を示す。いくつかの実施形態において、1つ以上の抗凝固剤療法を投与された対象は、抗血小板物質療法または1つ以上の抗血小板物質療法および抗凝固剤療法のいずれかを受けている対象と比較して、心血管イベントのより大きい低減を示す。いくつかの実施形態において、1つ以上の抗血小板物質療法および抗凝固剤療法を投与された対象は、抗凝固剤療法または抗血小板物質療法のいずれかを受けている対象と比較して、心血管イベントのより大きい低減を示す。いくつかの実施形態において、より大きな低減は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約100%、またはそれ以上の低減である。

【0091】

様々な実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、(a)スタチン療法を受けており、かつ約80mg/dL~約1500mg/dLの空腹時ペーサライントリグリセリドレベルを有する対象を特定することとあって、当該対象が確立した心血管疾患を有するか、または心血管疾患を発症するリスクが高い、特定することと、(b)1日当たり約1g~約4gのエイコサペンタエン酸(遊離酸)またはその誘導体(エチルまたはメチルエステル)を含む組成物を対象に投与することとを含む。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクの低減は、対象のトリグリセリドレベルの低減と相関していない。

【0092】

様々な実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けており、低、中、または高の三分位値のうちの一つ以上の空腹時のトリグリセリドレベル、LDL-Cレベル、RLP-Cレベル、HDL-Cレベル、非HDL-Cレベル、アポBレベル、hsCRPレベル、またはeGFRレベルを有する対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、対象は、対象のLDL-Cレベル、RLP-Cレベル、HDL-Cレベル、非HDL-Cレベル、アポBレベル、hsCRPレベル、および/またはeGFRレベルが低三分位値であるか、中三分位値であるか、または高三分位値であるかに関係なく、心血管イベントのリスクの低減を呈する。例えば、いくつかの実施形態において、対象は、低、中、または高のLDL-Cレベル、RLP-Cレベル、HDL-Cレベル、非HDL-Cレベル、アポBレベル、hsCRPレベル、および/またはeGFRレベルの任意の組み合わせを有することができ、心血管イベントのリスクの低減を呈することができる。

【0093】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時トリグリセリドの三分位値における対象は、約 80 mg / d L ~ 約 190 mg / d L のトリグリセリドレベルを有し、中ベースライン空腹時トリグリセリドの三分位値における対象は、約 191 mg / d L ~ 約 250 mg / d L のトリグリセリドレベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時トリグリセリド三分位値における対象は、約 251 mg / d L ~ 約 1400 mg / d L のトリグリセリドレベルを有する。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、または少なくとも約 50 % 低減される。

【0094】

10

いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースライン LDL - C レベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時 LDL - C 三分位値における対象は、約 1 mg / d L ~ 約 67 mg / d L の LDL - C レベルを有し、中ベースライン空腹時 LDL - C 三分位値における対象は、約 67 mg / d L ~ 約 84 mg / d L のトリグリセリドレベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時 LDL - C 三分位値における対象は、約 84 mg / d L ~ 約 208 mg / d L のトリグリセリドレベルを有する。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、または少なくとも約 50 % 低減される。

【0095】

20

いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースライン RLP - C レベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時 RLP - C 三分位値における対象は、約 12 mg / d L ~ 約 28 mg / d L の RLP - C レベルを有し、中ベースライン空腹時 RLP - C 三分位値における対象は、約 28 mg / d L ~ 約 34 mg / d L の RLP - C レベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時 RLP - C 三分位値における対象は、約 34 mg / d L ~ 約 106 mg / d L の RLP - C レベルを有する。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、または少なくとも約 50 % 低減される。

【0096】

30

いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースライン HDL - C レベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時 HDL - C 三分位値における対象は、約 17 mg / d L ~ 約 36 mg / d L の HDL - C レベルを有し、中ベースライン空腹時 HDL - C 三分位値における対象は、約 36 mg / d L ~ 約 43 mg / d L の HDL - C レベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時 HDL - C 三分位値における対象は、約 43 mg / d L ~ 約 107 mg / d L の HDL - C レベルを有する。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、または少なくとも約 50 % 低減される。

【0097】

40

いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースラインアポ B レベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時アポ B 三分位値における対象は、約 17 mg / d L ~ 約 76 mg / d L のアポ B レベルを有し、中ベースライン空腹時アポ B 三分位値における対象は、約 76 mg / d L ~ 約 89 mg / d L のアポ B レベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時アポ B 三分位値における対象は、約 89 mg / d L ~ 約 207 mg / d L のアポ B レベルを有する。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、または少なくとも約 50 % 低減される。

【0098】

いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、低、中、または高の三分位

50

値で空腹時ベースライン非HDL-Cレベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時非HDL-C三分位値における対象は、約60mg/dL～約109mg/dLの非HDL-Cレベルを有し、中ベースライン空腹時非HDL-C三分位値における対象は、約109mg/dL～約127mg/dLの非HDL-Cレベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時非HDL-C三分位値における対象は、約127mg/dL～約244mg/dLの非HDL-Cレベルを有する。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%低減される。

【0099】

いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースラインhsCRPレベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時hsCRP三分位値における対象は、約2mg/dL～約109mg/dLのhsCRPレベルを有し、中ベースライン空腹時hsCRP三分位値における対象は、約109mg/dL～約127mg/dLのhsCRPレベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時hsCRP三分位値における対象は、約127mg/dL～約244mg/dLのhsCRPレベルを有する。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%低減される。

10

【0100】

いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースラインeGFRレベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時eGFR三分位値における対象は、60mL/分/1.73m²未満のeGFRレベルを有し、中ベースライン空腹時eGFR三分位値における対象は、約60mL/分/1.73m²～約90mL/分/1.73m²のeGFRレベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時eGFR三分位値における対象は、約90mL/分/1.73m²以上のeGFRレベルを有する。いくつかの実施形態において、心血管イベントのリスクは、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%低減される。

20

【0101】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象のベースライントリグリセリドレベルの低減を伴うまたは伴わないスタチン療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。したがって、心血管イベントの低減は、対象のトリグリセリドレベルの低減と相関していない。したがって、対象がトリグリセリドレベルの低減を呈するかどうかにかかわらず、対象は心血管イベントのリスクの低減を経験する。いくつかの実施形態において、方法は、エイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含み、対象は、組成物の投与後のある期間の間、空腹時トリグリセリドレベルの統計的に有意な変化を呈さない。いくつかの実施形態において、期間は、約1年～約5年、約1年～約6年、約1年～約7年、約1年～約8年、または約1年～約9年である。別の実施形態において、対象は、約5年を超える、約6年を超える、約7年を超える、約8年を超える、約9年を超える、または約10年を超える期間で空腹時トリグリセリドの低減を呈する。

30

40

【0102】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象のベースラインLDL-Cレベルの低減を伴うまたは伴わないスタチン療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。したがって、心血管イベントの低減は、対象のLDL-Cレベルの変化と相関していない。したがって、対象がLDL-Cレベルの低減を呈するか、または、対象がLDL-Cレベルの統計的に有意な変化がないことを呈するかにかかわらず、対象は心血管イベントのリスクの低減を経験する。いくつかの実施形態において、方法は、エイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含み、対象は、組成物の投与後のある期間の間、LDL-Cレベルの統計的に有意な変化を呈さ

50

ない。いくつかの実施形態において、期間は、約1年～約5年、約1年～約6年、約1年～約7年、約1年～約8年、または約1年～約9年である。別の実施形態において、対象は、約5年を超える、約6年を超える、約7年を超える、約8年を超える、約9年を超える、または約10年を超える期間でLDL-Cレベルの低減を呈する。

【0103】

いくつかの実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けている対象における総心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、エイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含む。総心血管イベントには、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第8、第9、第10、またはそれ以上の心血管イベントが含まれる。いくつかの実施形態において、対象は、心血管イベントを経験したことがないが、心血管イベントを経験するリスクが高い。いくつかの実施形態において、対象は、複数の心血管イベント（すなわち、第2、第3、第4、またはそれ以上）および任意のその後の心血管イベントのリスクの低減を経験したことがある。いくつかの実施形態において、総心血管イベントは、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%、または少なくとも約50%低減される。いくつかの実施形態において、総心血管イベントは、対象の空腹時ベースライントリグリセリドレベルに関係なく低減される。例えば、総心血管イベントは、低、中、または高の三分位値で空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象において低減される。低ベースライン空腹時トリグリセリドの三分位値における対象は、約80mg/dL～約190mg/dL（160mg/dLの中央トリグリセリドレベル）のトリグリセリドレベルを有し、中ベースライン空腹時トリグリセリドの三分位値における対象は、約191mg/dL～約250mg/dL（215mg/dLの中央トリグリセリドレベル）のトリグリセリドレベルを有し、最後に、高ベースライン空腹時トリグリセリド三分位値における対象は、約251mg/dL～約1400mg/dL（304mg/dLのトリグリセリドレベルの中央値）のトリグリセリドレベルを有する。

【0104】

いくつかの実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けている対象における心血管イベントを低減する方法を提供し、方法は、対象が心房細動および/もしくは心房粗動を有するか、または以前に有したことがあるかどうかを尋ねることを、対象の介護者に指示することまたは指示していること、対象が心房細動および/もしくは心房粗動の症状を有するか、または以前に有したことがあるかどうかを評価することまたは評価していること、心房細動および/もしくは心房粗動の症状について対象を監視することまたは監視していること、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動の症状について対象を監視するガイダンスを対象の介護者に提供することまたは提供していることを含む。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与すること、または投与していることをさらに含む。

【0105】

いくつかの実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けている対象における心血管イベントの発生率を低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含み、対象は心房細動および/または心房粗動ならびに心血管イベントの低減を経験するか、または心血管イベントを経験しない。例えば、組成物の投与は、心血管イベントを心房細動および/または心房粗動の医学的にそれほど重篤でない結果にシフトさせる。したがって、いくつかの実施形態において、対象は、心血管イベントの代わりに心房細動および/または心房粗動を経験する。別の実施形態において、対象は、ベースラインまたはプラセボ対照と比較して、心房細動および/または心房粗動の症状の増加、ならびに心血管イベントの低減を呈する。いくつかの実施形態において、心房細動および/または心房粗動の症状の増加は、ベースラインまたはプラセボ対照と比較して統計的に有意である。例えば、心房細動および/または心房粗動の症状は、少なくとも約1%、少なくとも約2%

、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、または少なくとも約 5 % 増加する。さらに別の実施形態において、入院を必要とする心房細動および/または心房粗動の発生率は、ペーシングまたはプラセボ対照と比較して、対象においてより大きい。いくつかの実施形態において、対象は心拍数の低下を経験する。

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態において、本開示は、低度、中度、または高度スタチン療法を受けている対象における心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物および低強度、中強度、または高強度スタチン療法を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、低強度スタチン療法は、約 5 mg ~ 約 10 mg のシンバスタチンを含む。いくつかの実施形態において、中強度スタチン療法は、約 5 mg ~ 約 10 mg のロスバスタチン、約 10 mg ~ 約 20 mg のアトルバスタチン、約 20 mg ~ 40 mg のシンバスタチン、または約 10 mg ~ 約 20 mg のシンバスタチン + 約 5 mg ~ 約 10 mg のエゼチミブを含む。いくつかの実施形態において、高強度スタチン療法は、約 20 mg ~ 約 40 mg のロスバスタチン、約 40 mg ~ 約 80 mg のアトルバスタチン、約 80 mg のシンバスタチン、または約 40 mg ~ 約 80 mg のシンバスタチン + 約 5 mg ~ 約 10 mg のエゼチミブを含む。いくつかの実施形態において、対象は、高度スタチン療法を投与され、低度または中程度のスタチン療法の対象と比較して、心血管イベントのより大きな低減を示した。いくつかの実施形態において、中等度スタチン療法を受けている対象は、高度または低度スタチン療法のいずれかを受けている対象と比較して、心血管イベントのより大きな低減を呈する。いくつかの実施形態において、低度スタチン療法を受けている対象は、高度または中等度スタチン療法の対象と比較して、心血管イベントのより大きな低減を呈する。いくつかの実施形態において、より大きな低減は、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 100 %、またはそれ以上の低減である。

10

20

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態において、本開示は、以下の発症を遅延させる方法を提供する：(a) 非致死性心筋梗塞；(b) 致死性もしくは非致死性脳卒中；(c) 心血管死；(d) 不安定狭心症；(e) 冠動脈血行再建；(f) 不安定狭心症による入院；(g) 心血管死もしくは非致死性心筋梗塞の複合；(h) 致死性もしくは非致死性心筋梗塞；(i) 緊急または救急の分類の複合を表した非選択的冠動脈血行再建；(j) 心血管死；(k) 侵襲的または非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症；ならびに/または(l) 総死亡率、非致死性心筋梗塞、および/または非致死性脳卒中の複合。疾患および/または心血管イベントの発症は、心血管イベントの兆候および/または症状の最初の出現を指す。いくつかの実施形態において、心血管イベントの発症を遅延させることにより、対象が心血管イベントを経験すること、および/または心血管イベントの任意のさらなる症状を発症することが防止される。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を投与することを含む。

30

40

【 0 1 0 8 】

さらに別の実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けている対象における心血管死、非致死性心筋梗塞、もしくは非致死性脳卒中からなる 3 点複合評価項目の 1 つ以上の構成要素の発生のリスクを低減する、またはスタチン療法を受けている対象における心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、冠動脈血行再建、もしくは入院を必要とする不安定狭心症からなる 5 点複合評価項目の 1 つ以上の構成要素の発生のリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、3 点複合および 5 点複合評価項目の個別の構成要素の各々が低減される。例えば、心血管死、非致死性心筋梗塞、および非致死性脳卒中の各々は、組み合わせ内で低減される。いくつかの実施形態において、方法は、1日当たりエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む組成物を投与することを含む。

50

いくつかの実施形態において、3点複合評価項目または5点複合評価項目は、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%低減される。いくつかの実施形態において、3点複合評価項目または5点複合評価項目の個別の構成要素の各々は、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%低減される。

【0109】

別の実施形態において、本開示は、心血管イベントを低減する方法を提供し、EPAまたはその誘導体を含む組成物を投与することを含む方法は、対象に投与されると、組成物が約4g用量のEPAまたはその誘導体と同等用量で有効性を達成するが、EPAまたはその誘導体のより低い1日用量である有効な量のEPAまたはその誘導体を提供するよう
10
に製剤化される。いくつかの実施形態において、EPAまたはその誘導体のより低い1日用量は、約3.8g以下、約3.6g以下、約3.4g以下、約3.2g以下、約3g以下、約2.8g以下、約2.6g以下、または約2.5g以下である。いくつかの実施形態において、EPAまたはその誘導体のより低い1日用量は、ベースラインまたはプラセボ対照と比較して、対象において少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%低減される。一実施形態において、対象に組成物を投与することは、対照対象と比較して、対象における改善された薬物動態プロファイルをもたらす、対象および対照対象が、摂食状態または空腹状態のいずれかであり、薬物動態プロファイルが、最大血清濃度(C_{max})および曲線下面積(AUC)によって定義される。
20
いくつかの実施形態において、対照対象は、スタチン療法を受けており、プラセボまたは365mgのE-EPAおよび375mgのE-DHAからなるLovazaなどの他の脂肪酸組成物を投与されている。

【0110】

いくつかの実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けている対象における心血管イベントを低減する方法を提供し、方法は、EPAまたはその誘導体を含む組成物を投与することを含み、対象は、有害イベントを経験しない。有害イベントの非限定的な例には、背部痛、鼻咽頭炎、関節痛、気管支炎、末梢性浮腫(oedema peripheral)、呼吸困難、変形性関節症、白内障、疲労、便秘、筋骨格痛、痛風、転倒、2型真性糖尿病、胃食道逆流症、不眠症、急性腎傷害、肝障害、出血関連障害(例えば、消化管または中枢神経系出血)、新たに診断された糖尿病、新たに診断された新生物(例えば、
30
良性または悪性新生物)、上気道感染症、胸痛、末梢性浮腫(peripheral edema)、肺炎、インフルエンザ、尿路感染症、咳、めまい、四肢の痛み、狭心症、および貧血が挙げられる。

【0111】

さらに別の実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けており、かつ約65歳未満または約65歳を超える対象の心血管イベントを低減する方法を提供し、方法は、EPAまたはその誘導体を含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、心血管イベントが低減される程度は、対象の年齢に依存する。例えば、いくつかの実施形態において、約65歳未満の対象は、約65歳を超える対象と比較して、心血管イベントの統計的に有意な低減を呈する。逆に、いくつかの実施形態において、約65歳
40
を超える対象は、約65歳未満の対象と比較して、心血管イベントの統計的に有意な低減を呈する。したがって、いくつかの実施形態において、心血管イベントを低減するための方法は、対象の年齢と関連している。

【0112】

いくつかの実施形態において、本開示は、スタチン療法を受けている対象における心血管イベントを低減する方法を提供し、方法は、対象に自己乳化型組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、自己乳化型組成物は、オメガ3脂肪酸およびその誘導体(例えば、薬学的に許容可能な塩および/またはエステル)からなる群から選択される少なくとも1つの化合物を含む。別の実施形態において、組成物は、乳化剤を含む。いくつかの実施形態において、乳化剤は、少なくとも約10の親水性親油性バランス(HL
50

B)を有する。乳化剤の非限定的な例には、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、およびレシチンが含まれる。別の実施形態において、オメガ3脂肪酸またはその誘導体は、組成物の総重量または総組成物の総脂肪酸の約50重量%~約95重量%の量で存在する。いくつかの実施形態において、オメガ3脂肪酸は、EPAおよび/またはDHAである。いくつかの実施形態において、EPAは、自己乳化型組成物中に存在するすべての脂肪酸の少なくとも約95重量%の量で存在する。別の実施形態において、組成物は、DHAを実質的に含まない。さらに別の実施形態において、組成物は、エタノールを実質的に含まない。

10

【0113】

いくつかの実施形態において、対象は、心房細動および/または心房粗動の症状を有する。心房細動および/または心房粗動の症状の非限定的な例には、1分当たり約100回を超える心拍数(bpm);動悸;息切れ;胸部の痛み、圧迫感、狭窄感、もしくは不快感;めまい;立ちくらみ;または失神が含まれる。いくつかの実施形態において、対象は、(a)心不全;(b)以前の心臓発作;(c)心臓弁膜異常;(d)高血圧;(e)甲状腺機能障害;(f)慢性肺疾患;(g)糖尿病;(h)肥満;および(i)先天性心疾患を含む心房細動および/または心房粗動のリスク因子を有する。

【0114】

いくつかの実施形態において、方法は、心房細動および/または心房粗動について、または心房細動および/または心房粗動の症状について対象を監視することをさらに含む。心房細動および/または心房粗動を監視する方法の非限定的な例には、心電図(ECG)、植込み型ペースメーカ、植込み型除細動器、および/または皮下植込み型心臓モニターが含まれる。

20

【0115】

いくつかの実施形態において、対象は、心房細動および/もしくは心房粗動を有するか、または心房細動および/もしくは心房粗動の症状を有し、約80bpm、約85bpm、約90bpm、約95bpm、約100bpm、約105bpm、約110bpm、約115bpm、約120bpm、約125bpm、約130bpm、約135bpm、約140bpm、約145bpm、約150bpm、約155bpm、約160bpm、約165bpm、約170bpm、約175bpm、約180bpm、約185bpm、約190bpmの心拍数、または約80bpm~約100bpm、約90bpm~約200bpm、約100bpm~約175bpm、約120bpm~約180bpm、もしくは約85bpm~約200bpmの心拍数を有すると判定されている。

30

【0116】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象の血圧を低下させる方法を提供する。一実施形態において、少なくとも1、2、3、または4年の期間のEPAまたはその誘導体(E-EPA)を含む1日当たり4gの投与は、ベースラインまたはプラセボ対照対象と比較して、収縮期血圧を少なくとも約1mmHg低下させ、拡張期血圧を少なくとも約0.5mmHg低下させる。

40

【0117】

いくつかの実施形態において、対象は、約135mg/dL~約500mg/dL、例えば、約135mg/dL~約500mg/dL、約150mg/dL~約500mg/dL、約200mg/dL~約499mg/dL、または約200mg/dL~<500mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象は、約50mg/dL~約1500mg/dL、例えば、約50mg/dL~約1500mg/dL、約80mg/dL~約1500mg/dL、約50mg/dL~約190mg/dL、約80mg/dL~約190mg/dL、約190mg/dL~約250mg/dL、約250mg/dL~約1400mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する。一実施形態において、対象は、約80mg/dL~約1

50

400 mg / d L の空腹時のベースラインのトリグリセリドのレベルを有する。いくつかの実施形態において、対象または対象群は、約 50 mg / d L、約 55 mg / d L、約 60 mg / d L、約 65 mg / d L、約 70 mg / d L、約 75 mg / d L、約 80 mg / d L、約 85 mg / d L、約 90 mg / d L、約 95 mg / d L、約 100 mg / d L、約 105 mg / d L、約 110 mg / d L、約 115 mg / d L、約 120 mg / d L、約 125 mg / d L、約 130 mg / d L、約 135 mg / d L、約 140 mg / d L、約 145 mg / d L、約 150 mg / d L、約 155 mg / d L、約 160 mg / d L、約 165 mg / d L、約 170 mg / d L、約 175 mg / d L、約 180 mg / d L、約 185 mg / d L、約 190 mg / d L、約 195 mg / d L、約 200 mg / d L、約 205 mg / d L、約 210 mg / d L、約 215 mg / d L、約 220 mg / d L、約 225 mg / d L、約 230 mg / d L、約 235 mg / d L、約 240 mg / d L、約 245 mg / d L、約 250 mg / d L、約 255 mg / d L、約 260 mg / d L、約 265 mg / d L、約 270 mg / d L、約 275 mg / d L、約 280 mg / d L、約 285 mg / d L、約 290 mg / d L、約 295 mg / d L、約 300 mg / d L、約 305 mg / d L、約 310 mg / d L、約 315 mg / d L、約 320 mg / d L、約 325 mg / d L、約 330 mg / d L、約 335 mg / d L、約 340 mg / d L、約 345 mg / d L、約 350 mg / d L、約 355 mg / d L、約 360 mg / d L、約 365 mg / d L、約 370 mg / d L、約 375 mg / d L、約 380 mg / d L、約 385 mg / d L、約 390 mg / d L、約 395 mg / d L、約 400 mg / d L、約 405 mg / d L、約 410 mg / d L、約 415 mg / d L、約 420 mg / d L、約 425 mg / d L、約 430 mg / d L、約 435 mg / d L、約 440 mg / d L、約 445 mg / d L、約 450 mg / d L、約 455 mg / d L、約 460 mg / d L、約 465 mg / d L、約 470 mg / d L、約 475 mg / d L、約 480 mg / d L、約 485 mg / d L、約 490 mg / d L、約 495 mg / d L、約 500 mg / d L、約 1000 mg / d L、約 1100 mg / d L、約 1200 mg / d L、約 1300 mg / d L、約 1400 mg / d L、約 1500 mg / d L、約 2000 mg / d L、約 2500 mg / d L、約 3000 mg / d L、約 3500 mg / d L、約 4000 mg / d L、約 4500 mg / d L、約 5000 mg / d L、または約 5000 mg / d L 超の摂食または空腹時のベースラインのトリグリセリドレベル（または対象群の場合はベースラインのトリグリセリドレベルの中央値）を有する。いくつかの実施形態において、対象または対象群は、80 mg / d L 以上、約 100 mg / d L 以上、約 120 mg / d L 以上、約 150 mg / d L 以上、約 175 mg / d L 以上、約 250 mg / d L 以上、または約 500 mg / d L 以上、例えば、約 190 mg / d L ~ 約 250 mg / d L、約 80 mg / d L ~ 約 190 mg / d L、約 250 mg / d L ~ 約 1400 mg / d L、約 200 mg / d L ~ 約 500 mg / d L、約 300 mg / d L ~ 約 1800 mg / d L、約 500 mg / d L ~ 約 1500 mg / d L、または約 80 mg / d L ~ 約 1500 mg / d L の摂食または空腹時のベースラインのトリグリセリドレベル（または対象群の場合はベースラインのトリグリセリドレベルの中央値）を有する。

【0118】

いくつかの実施形態において、対象または対象グループはまた、スタチンによる（エゼチミブを含むまたは含まない）安定療法を受けている。いくつかの実施形態において、対象または対象グループはまた、確立した心血管疾患を有するか、または心血管疾患を確立するリスクが高い。いくつかの実施形態において、対象のスタチン療法は、1つ以上のスタチンの投与を含む。例えば、限定することなく、対象のスタチン療法は、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、およびシンバスタチンのうちの1つ以上を含み得る。いくつかの実施形態において、対象は、アムロジピン、エゼチミブ、ナイアシン、およびシタグリプチンのうちの1つ以上をさらに投与される。いくつかの実施形態において、対象のスタチン療法は、スタチンおよびエゼチミブの投与を含む。いくつかの実施形態において、対象のスタチン療法は、エゼチミブを含まないスタチンの投与を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態において、スタチン療法は、単剤療法、組み合わせ、およびまたは 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - グルタリル - 補酵素 A (H M G C o A) レダクターゼ阻害剤の組み合わせとして分類される。いくつかの実施形態において、単剤療法には、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン、またはピタバスタチンが含まれる。いくつかの実施形態において、組み合わせは、ロバスタチンおよびニコチン酸、シンバスタチンおよびエゼチミブ、プラバスタチンおよびフェノフィブラート、シンバスタチンおよびフェノフィブラート、アトルバスタチンおよびエゼチミブ、またはロスバスタチンおよびエゼチミブを含む。いくつかの実施形態において、HMG CoA 阻害剤の組み合わせは、シンバスタチンおよびアセチルサリチル酸；プラバスタチンおよびアセチルサリチル酸；アトルバスタチンおよびアムロジピン；シンバスタチン、アセチルサリチル酸、およびラミプリル；ロスバスタチンおよびアセチルサリチル酸；アトルバスタチン、アセチルサリチル酸、およびラミプリル；ロスバスタチン、アムロジピン、およびリシノプリル；アトルバスタチンおよびアセチルサリチル酸；ロスバスタチンおよびアムロジピン；ロスバスタチンおよびバルサルタン；アトルバスタチン、アムロジピン、およびペリンドプリル；アトルバスタチン、アセチルサリチル酸、およびペリンドプリル；ロスバスタチン、ペリンドプリル、およびインダパミド；ロスバスタチン、アムロジピン、およびペリンドプリル；またはアトルバスタチンおよびペリンドプリルを含む。

10

【 0 1 2 0 】

いくつかの実施形態において、スタチン療法は、低強度、中強度（すなわち、中程度）、または高強度スタチン療法である。いくつかの実施形態において、低強度スタチン療法は、約 5 m g ~ 約 1 0 m g のシンバスタチンを含む。いくつかの実施形態において、中強度スタチン療法は、約 5 m g ~ 約 1 0 m g のロスバスタチン、約 1 0 m g ~ 約 2 0 m g のアトルバスタチン、約 2 0 m g ~ 約 4 0 m g のシンバスタチン、または約 1 0 m g ~ 約 2 0 m g のシンバスタチン + 約 5 m g ~ 約 1 0 m g のエゼチミブを含む。いくつかの実施形態において、高強度スタチン療法は、約 2 0 m g ~ 約 4 0 m g のロスバスタチン、約 4 0 m g ~ 約 8 0 m g のアトルバスタチン、約 8 0 m g のシンバスタチン、または約 4 0 m g ~ 約 8 0 m g のシンバスタチン + 約 5 m g ~ 約 1 0 m g のエゼチミブを含む。

20

【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態において、対象のスタチン療法は、1日当たり 2 0 0 m g 以上のナイアシンおよび/またはフィブラートの投与を含まない。いくつかの実施形態において、対象は、併用オメガ 3 脂肪酸療法を受けていない（例えば、オメガ 3 脂肪酸活性剤を含む処方および/または市販の組成物が投与または同時投与されていない）。いくつかの実施形態において、対象は、投与されないか、またはオメガ 3 脂肪酸を含む栄養補助食品を摂取しない。

30

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態において、対象は、心血管 (C V) 疾患 (「 C V 疾患」または「 C V D 」) を確立している。 C V 疾患を有するとして対象の状態は、当業者に既知である任意の好適な方法によって決定され得る。いくつかの実施形態において、対象は、文書化された冠動脈疾患、文書化された脳血管疾患、文書化された頸動脈疾患、文書化された末梢動脈疾患、またはそれらの組み合わせのうちのいずれか 1 つの存在により、確立された C V 疾患を有するとして特定される。いくつかの実施形態において、対象が少なくとも 4 5 歳である場合、対象は C V 疾患を有するとして特定され、(a) 2 つの主要な心外膜冠動脈に 5 0 % を超える 1 つ以上の狭窄を有する；(b) 文書化された以前の M I を有している、(c) 虚血の客観的証拠（例えば、S T 部分の逸脱および/またはバイオマーカーの陽性）を含むリスクの高い N S T E A C S により入院している；(d) 文書化された以前の虚血性脳卒中を有する；(e) 少なくとも 5 0 % の頸動脈狭窄を伴う症候性動脈疾患を有する；(f) 血管造影または二重超音波検査で少なくとも 7 0 % の頸動脈狭窄を伴う無症候性頸動脈疾患を有する；(g) 間欠性跛行の症状を伴う 0 . 9 未満の足関節上腕

40

50

血圧比（「ABI」）を有する；および/または（h）大動脈腸骨動脈または末梢動脈介入（カテーテルに基づくまたは外科的）の病歴を有する。

【0123】

いくつかの実施形態において、本開示の方法に従って治療されている対象または対象グループは、CV疾患を発症する高いリスクを有する。例えば、これらに限定されないが、対象または対象群の対象が約50歳以上であり、真性糖尿病（1型または2型）を有し、以下のうちの少なくとも1つである場合、対象または対象群は、CV疾患を発症するリスクが高い：（a）約55歳以上の男性もしくは約65歳以上の女性である；（b）喫煙者である、もしくは約3ヶ月未満前にやめた喫煙者であった；（c）高血圧を有する（例えば、約140mmHg以上の収縮期血圧、または約90mmHgを超える拡張期血圧）；（d）男性の場合 約40mg/dL、女性の場合 約50mg/dL以下のHDL-Cを有する；（e）>約3.0mg/LのhsCRPレベルを有する；（f）腎機能障害を有する（例えば、約30mL/分超および約60mL/分未満のクレアチンクリアランス（「CrCL」））；（g）網膜症を有する（例えば、非増殖性網膜症、前増殖性網膜症、増殖性網膜症、黄斑症、進行性糖尿病性眼疾患、または光凝固の病歴のいずれかとして定義される）；（h）微量アルブミン尿を有する（例えば、陽性のミクラルまたは他のストリップ試験、すべて少なくとも2回連続して 約2.5mg/mmolのアルブミン/クレアチニン比、または 少なくとも約20mg/分の時限収集でのアルブミン排泄率）；（i）顕性アルブミン尿を有する（例えば、総タンパク尿のアルブスティックス（Albus tix）または他のディップスティックの証拠、すべて少なくとも2回連続して 約25mg/mmolのアルブミン/クレアチニン比、または少なくとも 約200mg/分の時限収集でのアルブミン排泄率）；ならびに/または（j）間欠性跛行の症状を伴わない<約0.9の足関節上腕血圧比を有する。

10

20

【0124】

いくつかの実施形態において、対象のベースライン脂質プロファイルは、組成物を対象に投与する前に測定または決定される。脂質プロファイル特性は、例えば、標準的な血中脂質プロファイルアッセイを使用して対象から得られた空腹時または非空腹時の血液試料を試験することを含む、当業者に既知の任意の好適な方法によって決定され得る。いくつかの実施形態において、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10mg/dL~約30mg/dLのベースラインHDL-C値、約40mg/dL~約100mg/dLのベースラインLDL-C値、および/または約2mg/dL以下のベースラインhsCRPレベルのうち1つ以上を有する。

30

【0125】

いくつかの実施形態において、リスクが低減される心血管イベントは、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；不安定狭心症（例えば、例えば侵襲的または非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ入院を必要とする不安定狭心症）；心停止；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；心臓突然死、突然死、および新たなうっ血性心不全の発症のうち1つ以上である。いくつかの実施形態において、心血管イベントは、対象が経験する第1、第2、第3、第4、またはそれ以上の心血管イベントである。

40

【0126】

いくつかの実施形態において、対象は、約4ヶ月間、約1年間、約1.25年間、約1.5年間、約1.75年間、約2年間、約2.25年間、約2.5年間、約2.75年間、約3年間、約3.25年間、約3.5年間、約3.75年間、約4年間、約4.25年間、約4.5年間、約4.75年間、約5年間、または約5年を超える間、1日当たり約1g~約4gの組成物を投与される。その後、いくつかの実施形態において、対象は、

（a）ベースラインもしくは対照と比較したトリグリセリドレベルの低減；

（b）ベースラインもしくは対照と比較したアポBレベルの低減；

50

- (c) ベースラインもしくは対照と比較した H D L - C レベルの増加；
- (d) ベースラインもしくは対照と比較した L D L - C レベルの増加なしまたは増加；
- (e) ベースラインと比較した L D L - C レベルの低減；
- (f) ベースラインもしくは対照と比較した非 H D L - C レベルの低減；
- (g) ベースラインもしくは対照と比較した非 H D L - C レベルの増加；
- (h) ベースラインもしくは対照と比較した V L D L - C レベルの低減；
- (i) ベースラインもしくは対照と比較した総コレステロールレベルの低減；
- (j) ベースラインもしくは対照と比較した高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P) レベルの低減；
- (k) ベースラインもしくは対照と比較した高感度トロポニン (h s T n T) レベルの低減； 10
- (l) ベースラインもしくは対照と比較して、心血管死、冠動脈血行再建、不安定狭心症、心筋梗塞、および/または脳卒中のリスクの低減；
- (m) ベースラインもしくは対照と比較した心停止のリスクの低減；
- (n) ベースラインもしくは対照と比較した突然死のリスクの低減；
- (o) ベースラインもしくはプラセボ対照と比較して、第 1、第 2、第 3、第 4、またはそれ以上の心血管イベントの低減；
- (p) ベースラインもしくは対照と比較した総心血管イベントの低減；
- (q) ベースラインもしくは対照と比較して、心血管死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の 3 点複合評価項目の低減； 20
- (r) ベースラインもしくは対照と比較して、心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、冠動脈血行再建、または不安定狭心症の 5 点複合評価項目の低減；
- (s) ベースラインもしくは対照と比較した心房細動および/または心房粗動の増加；
- (t) ベースラインもしくは対照と比較した心房細動および/または心房粗動の症状の増加；
- (u) ベースラインもしくは対照と比較した総死亡率 (すなわち、あらゆる原因による死亡) の低減；
- (v) ベースラインもしくはプラセボ対照と比較した、総死亡率、非致死性心筋梗塞、および脳卒中の複合の低減；
- (w) ベースラインもしくは対照と比較して、新たなうっ血性心不全 (C H F) または入院の主な原因としての新たな C H F の低減； 30
- (x) ベースラインもしくは対照と比較した一過性虚血性発作の低減；
- (y) ベースラインもしくは対照と比較した末梢血管疾患 (P V D) による切断のリスクの低減；
- (z) ベースラインもしくは対照と比較した頸動脈血行再建のリスクの低減；
- (a a) ベースラインもしくは対照と比較した心不整脈の低減；
- (b b) ベースラインもしくは対照と比較した高血圧の低減；
- (c c) ベースラインもしくは対照と比較した 1 型または 2 型糖尿病の低減；
- (d d) ベースラインもしくは対照と比較した体重および/または体重周囲の低減；ならびに/または 40
- (e e) ベースラインもしくは対照と比較した e G F R レベルの低減、のうちの 1 つ以上を呈する。

【 0 1 2 7 】

一実施形態において、本開示の方法は、対象または対象グループに投与する前に、上記の (a) ~ (e e) に示される 1 つ以上のマーカーのベースラインレベルを測定することを含む。別の実施形態では、方法は、(a) ~ (e e) に記載される 1 つ以上のマーカーのベースラインレベルが決定された後に、本明細書に開示される組成物を対象に投与することと、続いて当該 1 つ以上のマーカーの追加の測定を行うこととを含む。

【 0 1 2 8 】

別の実施形態において、本開示の組成物を用いて治療を行うと、対象は、

(a) ベースラインもしくは対照と比較して、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 %、または少なくとも約 55 % のトリグリセリドレベルの低減；

(b) ベースラインもしくは対照と比較して、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 %、少なくとも約 55 %、または少なくとも約 75 % のアポ B レベルの低減；

(c) ベースラインもしくは対照と比較して、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 %、少なくとも約 55 %、または少なくとも約 75 % の H D L - C レベルの増加、

(d) ベースラインもしくは対照と比較して、L D L - C レベルの増加がないか、または 30 % 未満、20 % 未満、10 % 未満、5 % 未満の L D L - C レベルの増加、および / または

(e) ベースラインもしくは対照と比較して、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 %、または少なくとも約 55 % の L D L - C レベルの低減；

(f) ベースラインもしくは対照と比較して、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 %、または少なくとも約 50 % の非 H D L - C レベルの低減；

(g) ベースラインもしくは対照と比較して、30 % 未満、20 % 未満、10 % 未満、5 % 未満（実際の変化 % または変化 % の中央値）の非 H D L - C レベルの増加、または非 H D L - C レベルの増加なし；

(h) ベースラインもしくは対照と比較して、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 %、または少なくとも約 100 % の V L D L - C レベルの低減；

(i) ベースラインもしくは対照と比較して、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 %、少なくとも約 55 %、または少なくとも約 75 % の総コレステロールレベルの低減；および / または

(j) ベースラインもしくは対照と比較して、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 %、または少なくとも約 100 % の h s C R P レベルの低減；

(k) ベースラインまたは対照と比較して、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 %、または少なくとも約 100 % の高感度トロポニン (h s T n T) レベルの低減；

(l) ベースラインもしくは対照と比較して、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 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、または少なくとも約 100 % の心血管死、冠動脈血行再建、不安定狭心症、心筋梗塞、および / または脳卒中のリスクの低減；

(m) ベースラインもしくは対照と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %

10

20

30

40

50

、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の心停止のリス
 スクの低減；

(n) ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の心臓突然死
 および/または突然死のリスクの低減；

10

(o) ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の対象が経験
 する第 1、第 2、第 3、第 4、またはそれ以上の心血管イベントの低減；

(p) ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の総心血管イ
 ベントの低減；

20

(q) ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の心血管死、
 非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の 3 点複合評価項目の低減；

(r) ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の心血管死、
 非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、冠動脈血行再建、または不安定狭心症の 5 点複合評
 価項目の低減；

30

(s) ベースラインもしくは対照と比較して、少なくとも約 1%、少なくとも約 1.5
 %、少なくとも約 2%、少なくとも約 2.5%、少なくとも約 3%、少なくとも約 3.5
 %、少なくとも約 4%、少なくとも約 4.5%、少なくとも約 5%、少なくとも約 5.5
 %、少なくとも約 6%、少なくとも約 6.5%、少なくとも約 7%、少なくとも約 7.5
 %、少なくとも約 8%、少なくとも約 8.5%、少なくとも約 9%、少なくとも約 9.5
 %、または少なくとも約 10%の心房細動および/または心房粗動の増加；

40

(t) ベースラインもしくは対照と比較して、少なくとも約 1%、少なくとも約 1.5
 %、少なくとも約 2%、少なくとも約 2.5%、少なくとも約 3%、少なくとも約 3.5
 %、少なくとも約 4%、少なくとも約 4.5%、少なくとも約 5%、少なくとも約 5.5
 %、少なくとも約 6%、少なくとも約 6.5%、少なくとも約 7%、少なくとも約 7.5
 %、少なくとも約 8%、少なくとも約 8.5%、少なくとも約 9%、少なくとも約 9.5
 %、または少なくとも約 10%の心房細動および/または心房粗動の症状の増加；

(u) ベースラインもしくは対照と比較して、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%

50

、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の総死亡率（
 すなわち、あらゆる原因による死亡）の低減；

（v）ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の総死亡率、
 非致死性心筋梗塞、および脳卒中の複合の低減；

10

（w）ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の新たなCHF
 Fもしくは入院の主な原因としての新たなCHFの低減；

（x）ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の一過性虚血
 性発作の低減；

20

（y）ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%のPVDによ
 る切断のリスクの低減；

（z）ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の冠動脈血行
 再建のリスクの低減；

30

（aa）ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 %、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 %、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の心不整脈
 の低減；

40

（bb）ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 %、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%
 %、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 100%の高血圧の
 低減；

（cc）ベースラインもしくは対照と比較して、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%
 %、少なくとも約 55%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85

50

%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約100%の1型もしくは2型糖尿病の低減；

(d d) ベースラインもしくは対照と比較して、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%、少なくとも約55%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約100%の体重および/もしくは体重周囲の低減；ならびに/または

(e e) ベースラインもしくはプラセボ対照と比較して、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%、少なくとも約55%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約100%の体重および/または体重周囲の低減のうち1つ以上を呈する。

10

【0129】

一実施形態において、治療されている対象または対象グループは、(mol %) 基準で2.6未満、2.5未満、2.4未満、2.3未満、2.2未満、2.1未満、2未満、1.9未満、1.8未満、1.7未満、1.6未満、1.5未満、1.4未満、1.3未満、1.2未満、1.1未満、または1未満のベースラインEPA血中濃度を有する。

【0130】

別の実施形態において、治療されている対象または対象グループは、約135 mg / d L ~ 約500 mg / d L の、摂食または空腹時ベースライントリグリセリドレベル(または対象グループの場合はベースライントリグリセリドレベルの中央値)を有する。いくつかの実施形態において、治療されている対象または対象グループは、約80 mg / d L から約1500 mg / d L の、摂食または空腹時ベースライントリグリセリドレベル(または対象グループの場合はベースライントリグリセリドレベルの中央値)を有する。いくつかの実施形態において、本開示の方法に従って治療されている対象または対象グループは、スタチンによる(エゼチミブを含むまたは含まない)安定療法を受けている。本明細書で使用される場合、「スタチンによる安定療法」という語句は、対象または対象グループが、少なくとも28日間同じスタチンの同じ1日用量を受けており、該当する場合、少なくとも28日間エゼチミブ同じ1日用量である。いくつかの実施形態において、安定したスタチン療法を受けている対象または対象グループは、約40 mg / d L ~ 約100 mg / d L のLDL-Cレベルを有する。

20

30

【0131】

いくつかの実施形態において、対象の血液試料の安全性検査室試験は、RBC、ヘモグロビン(Hgb)、ヘマトクリット(Hct)、白血球計数(WBC)、白血球細胞分類、および血小板計数を含む全血球計数(「CBC」)の血液学；ならびに総タンパク質、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT/SGPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST/SGOT)、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、およびHbA_{1c}を含む生化学パネルのうち1つ以上を含む。

40

【0132】

いくつかの実施形態において、対象に関連する空腹時脂質パネルは、TG、TC、LDL-C、HDL-C、非HDL-C、およびVLDL-Cを含む。いくつかの実施形態において、LDL-Cは、フリーデヴァルト方程式を使用して計算されるか、または対象のトリグリセリドレベルが400 mg / d L を超える場合、分取超遠心分離(Beta Quant)によって測定される。いくつかの実施形態において、LDL-Cは、無作為化時および無作為化から約1年後に再び超遠心分離(Beta Quant)によって測定される。

50

【0133】

いくつかの実施形態において、対象から得られた血液に関連するバイオマーカーアッセイは、hsCRP、アポB、およびhsTnTを含む。

【0134】

いくつかの実施形態において、対象に関連する病歴は、家族歴、例えば、発症日、状態の現在の状態、ならびに喫煙および飲酒を含む、すべての病気およびアレルギーに関する詳細を含む。

【0135】

いくつかの実施形態において、対象に関連する人口統計情報は、生年月日、人種、および性別を含む。

【0136】

いくつかの実施形態において、対象に関連するバイタルサインは、収縮期および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、ならびに体温（例えば、口腔体温）を含む。

【0137】

いくつかの実施形態において、対象の身体検査は、対象の全体的な外観、皮膚、頭、首、心臓、肺、腹部、四肢、および神経筋系の評価を含む。

【0138】

いくつかの実施形態において、対象の身長および体重が測定される。いくつかの実施形態において、対象の体重は、対象が室内衣類を着用し、靴を脱いで、対象の膀胱が空の状態に記録される。

【0139】

いくつかの実施形態において、対象に関連する胸囲測定値が測定される。いくつかの実施形態において、胸囲測定値は、対象の腰骨の上部にある巻尺で決定される。

【0140】

いくつかの実施形態において、対象に関連する心電図が得られる。いくつかの実施形態において、ECGは、研究の治療/経過観察部分の間に毎年得られる。いくつかの実施形態において、ECGは、12誘導ECGである。いくつかの実施形態において、ECGは、無症候性MIの検出のために分析される。

【0141】

いくつかの実施形態において、治療群に無作為に割り当てられた対象は、少なくとも96重量%のエイコサペンタエン酸エチルエステルを含む組成物を1日当たり4g受け取る。いくつかの実施形態において、組成物は、ゼラチンカプセルに封入される。いくつかの実施形態では、この治療群の対象は、約1年間、約2年間、約3年間、約4年間、約4.75年間、約5年間、約6年間、約7年間、約8年間、約9年間、約10年間、または約10年を超える間、1日当たり4gの組成物を摂取し続ける。いくつかの実施形態において、治療期間の中央値は、約4年になるように計画される。

【0142】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象の心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、少なくとも96重量%のエイコサペンタエン酸エチルエステルを含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、対象は、1日当たり約1g~約4gの組成物を投与される。

【0143】

いくつかの実施形態において、CVイベントの低減されたリスクは、最初の投与から、CV死、非致死性MI、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および心筋虚血により引き起こされると判定される（例えば、侵襲的または非侵襲的検査によって）不安定狭心症による入院（例えば、緊急入院）からなる群から選択される最初のCVイベントまでの、対象または対象グループに関連する時間量（例えば、平均時間量）を、プラセボの最初の投与から、CV死、非致死性MI、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および心筋虚血により引き起こされると判定される（例えば、侵襲的または非侵襲的検査によって）不安定狭心症による入院（例えば、緊急入院）からなる群から選択される最初のCVイベントまでの

10

20

30

40

50

、プラセボもしくは未治療の対象または対象のグループに関連する時間量（例えば、平均時間量）と比較することによって示されるか、または決定され、当該プラセボは、エイコサペンタエン酸エチルエステルを含まない。いくつかの実施形態において、対象または対象のグループに関連する時間の量は、プラセボもしくは未治療の対象または対象のグループに関連する時間量と、ログランク検定を使用して比較される。いくつかの実施形態において、ログランク検定は、C Vリスク分類、エゼチミブの使用、および/または地理的領域などの1つ以上の層別化因子を含む。

【0144】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む、安定したスタチン療法を受けており、かつC V疾患を有するか、またはC V疾患を発症するリスクが高い対象のC V死のリスクを低減する方法を提供する。

10

【0145】

別の実施形態において、本開示は、安定したスタチン療法を受けており、かつC V疾患を有するか、またはC V疾患を発症するリスクが高い対象の再発性心筋梗塞（無症候性MIを含む）のリスクを低減する方法を提供し、本明細書に開示される1つ以上の組成物を患者に投与することを含む。

【0146】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む、安定したスタチン療法を受けており、かつC V疾患を有するか、またはC V疾患を発症するリスクが高い対象の非致死性脳卒中のリスクを低減する方法を提供する

20

【0147】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む、安定したスタチン療法を受けており、かつC V疾患を有するか、またはC V疾患を発症するリスクが高い対象の冠動脈血行再建のリスクを低減する方法を提供する。

【0148】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む、安定したスタチン療法を受けており、かつC V疾患を有するか、またはC V疾患を発症するリスクが高い対象の心筋虚血により引き起こされる不安定狭心症を発症するリスクを低減する方法を提供する。

30

【0149】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む、安定したスタチン療法を受けており、かつC V疾患を有するか、またはC V疾患を発症するリスクが高い対象の心停止のリスクを低減する方法を提供する。

【0150】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む、安定したスタチン療法を受けており、かつC V疾患を有するか、またはC V疾患を発症するリスクが高い対象の心臓突然死および/または突然死のリスクを低減する方法を提供する。

40

【0151】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される組成物を対象に投与することを含む、安定したスタチン療法を受けており、かつC V疾患を有するか、またはC V疾患を発症するリスクが高い対象の第1、第2、第3、第4、またはそれ以上の心血管イベントのリスクを低減する方法を提供する。

【0152】

別の実施形態において、本明細書に開示される方法のいずれかは、伝統的な西洋食を消費する対象（単数または複数）の治療または予防に使用される。一実施形態において、本開示の方法は、対象を西洋食の消費者または賢明な食事の消費者として特定し、次いで、対象が西洋食の消費者とみなされる場合に対象を治療するステップを含む。本明細書にお

50

ける「西洋食」という用語は、総カロリーの百分率で、約45%～約50%の炭水化物、約35%～約40%の脂肪、および約10%～約15%のタンパク質からなる典型的な食事を一般に指す。代替的に、または追加的に、西洋食は、赤肉および加工肉、菓子、精製された穀物、ならびにデザートの比較的高い摂取量、例えば、これらの源からなる総カロリーの50%超、60%超、または70%以上によって特徴付けられてもよい。

【0153】

別の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、1日1回または2回対象に投与される。別の実施形態において、各々が本明細書に記載される約1gの組成物を含有する1、2、3、または4個のカプセルが、対象に毎日投与される。別の実施形態において、各々が本明細書に記載される約1gの組成物を含む1または2個のカプセルは、午前、例えば、約午前5時～約午前11時に対象に投与され、各々が本明細書に記載される約1gの組成物を含む1または2個のカプセルは、午後、例えば、約午後5時～約午後11時に対象に投与される。

10

【0154】

いくつかの実施形態において、対象の心血管イベントのリスクは、対照集団と比較して低減される。いくつかの実施形態において、各対照対象が安定したスタチン療法を受けている、対照集団に対する複数の対照対象は、約135mg/dL～約500mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有し、確立した心血管疾患または心臓血管疾患を発症するリスクが高く、対照対象には、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組成物が投与されない。

20

【0155】

いくつかの実施形態において、対象の心血管イベントのリスクは、対照集団と比較して低減される。いくつかの実施形態において、各対照対象が安定したスタチン療法を受けている、対照集団に対する複数の対照対象は、約80mg/dL～約1500mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有し、確立した心血管疾患または心臓血管疾患を発症するリスクが高く、対照対象には、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組成物が投与されない。

【0156】

いくつかの実施形態において、(a)対象への本明細書に開示される組成物の初期投与で始まる、(b)対象の第1の心血管イベントまでの第1の時間間隔は、(a')対照対象へのプラセボの初期投与で始まる、(b')対照対象の第1の心血管イベントまでの第1の対照時間間隔よりも長い、または実質的に長い。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントは、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、および心筋虚血により引き起こされる不安定狭心症からなる群から選択される主要な心血管イベントである。いくつかの実施形態において、対照対象の第1の心血管イベントは、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、および心筋虚血により引き起こされる不安定狭心症からなる群から選択される主要な心血管イベントである。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、死亡(あらゆる原因による)、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中のいずれかである。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、心血管の原因による死亡、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いずれかである。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、心血管の原因による死亡、非致死性心筋梗塞、および冠動脈血行再建、不安定狭心症のいずれかである。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、心血管の原因による死亡および非致死性心筋梗塞のいずれかである。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、死亡(あらゆる原因による)である。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、致死性心筋梗塞および非致死性心筋梗塞(任意に無症候性MIを含

30

40

50

む)のいずれかである。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、冠動脈血行再建である。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、不安定狭心症(任意に心筋虚血により引き起こされる不安定狭心症)による入院(例えば、緊急入院)である。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、致死性脳卒中または非致死性脳卒中のいずれか1つである。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、新たな冠動脈性心不全、入院に至る新たな冠動脈性心不全、一過性虚血性発作、冠動脈血管疾患による切断、および頸動脈血行再建のいずれか1つである。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、選択的冠動脈血行再建および緊急冠動脈血行再建のいずれか1つである。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、糖尿病の発症である。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、入院を必要とする心不整脈である。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、心停止である。いくつかの実施形態において、対象の第1の心血管イベントおよび対照対象の第1の心血管イベントは、心臓突然死および/または突然死である。

10

【0157】

いくつかの実施形態において、(a)対象への組成物の初期投与で始まる、(c)対象の第2の心血管イベントまでの第2の時間間隔は、(a')対照対象へのプラセボの初期投与で始まる、(c')対照対象の第2の心血管イベントまでの第2の対照時間間隔よりも長い、または実質的に長い。いくつかの実施形態において、対象の第2の心血管イベントおよび対照対象の第2の心血管イベントは、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、および心筋虚血により引き起こされる不安定狭心症からなる群から選択される主要な心血管イベントである。いくつかの実施形態において、主要な心血管イベントは、心停止、突然心臓死、および/または突然死からなる群からさらに選択される。

20

【0158】

いくつかの実施形態において、対象は、真性糖尿病を有し、対照対象は各々、真性糖尿病を有する。いくつかの実施形態において、対象は、代謝症候群を有し、対照対象は各々、代謝症候群を有する。

30

【0159】

いくつかの実施形態において、対象は、(a)対照集団と比較して低減されたトリグリセリドレベル；(b)対照集団と比較して低減されたアポBレベル；(c)対照集団と比較して増加されたHDL-Cレベル；(d)対照集団と比較してLDL-Cレベルの増加なし；(e)対照集団と比較したLDL-Cレベルの低減；(f)対照集団と比較した非HDL-Cレベルの低減；(g)対照グループと比較したVLDLレベルの低減；(h)対照集団と比較した総コレステロールレベルの低減；(i)対照集団と比較した高感度C反応性タンパク質(hsCRP)レベルの低減；および/または(j)対照集団と比較した高感度トロポニン(hsTnT)レベルの低減のうちの1つ以上を呈する。

40

【0160】

いくつかの実施形態において、組成物の投与後の対象の体重は、組成物の投与前に決定されたベースラインの体重よりも少ない。いくつかの実施形態において、組成物の投与後の対象の胸囲は、組成物の投与前に決定されたベースラインの胸囲よりも短い。

【0161】

時間間隔が決定または評価される本開示の方法では、時間間隔は、例えば、平均、中央値、または平均値時間間隔であり得る。例えば、第1の対照時間間隔が複数の対照対象に関連する実施形態では、第1の対照時間間隔は、各対照対象に関連する複数の第1の対照時間間隔の平均、中央値、または平均値である。同様に、第2の対照時間間隔が複数の対照対象に関連する実施形態では、第2の対照時間間隔は、各対照対象に関連する複数の第

50

2の対照時間間隔の平均、中央値、または平均値である。

【0162】

いくつかの実施形態において、心血管イベントの低減されたリスクは、研究グループと対照集団との間の発生率の差として表される。いくつかの実施形態において、研究グループの対象は、本明細書に開示される組成物の最初の投与後に、第2の発生率より低い第1の発生率で第1の主要な心血管イベントを経験し、第2の発生率は、対照集団の対象の心血管イベントの比率に関連する。いくつかの実施形態において、第1の主要な心血管イベントは、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（任意選択的に心筋虚血によって引き起こされると判定される）による入院のうちのいずれか1つである。いくつかの実施形態において、第1および第2の発生率は、最初の投与の日付で始まり、最初の投与の日付から約4ヶ月、約1年、約2年、約3年、約4年、または約5年で終了する期間について決定される。

10

【0163】

別の実施形態において、本開示は、治療を必要とする対象における高トリグリセリド血症を治療するための、本明細書に記載される任意の組成物の使用を提供し、約135mg/dL～約500mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象に提供すること、および本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含む。一実施形態において、組成物は、約1g～約4gのエイコサペンタエン酸エチルエステルを含み、組成物は、ドコサヘキサエン酸を実質的に含まない。

【0164】

さらに別の実施形態において、本開示は、治療を必要とする対象における高トリグリセリド血症を治療するための、本明細書に記載される任意の組成物の使用を提供し、約80mg/dL～約1500mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する対象に提供すること、および本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含む。一実施形態において、組成物は、約1g～約4gのエイコサペンタエン酸エチルエステルを含み、組成物は、ドコサヘキサエン酸を実質的に含まない。

20

【実施例】

【0165】

実施例1：高リスクのスタチン治療を受けた患者における心血管イベント低減に対するイコサペンタエン酸エチルの影響

30

二次または一次予防のための治療を受けている心血管リスク因子を有する患者の間では、心血管イベントの発生率は依然として高いままである。スタチンによる適切な治療を受けている患者でさえ、かなりの残存心血管リスクが残っている。そのような患者では、疫学およびメンデル無作為化研究で示されるように、高められたトリグリセリドレベルは、増加された虚血リスクの独立したマーカーとして機能する。無作為化試験では、徐放性ナイアシンおよびフィブラートなどのトリグリセリドを低減させる薬物療法は、スタチンを含む適切な薬物療法に加えて投与した場合、心血管イベントの発生率を低減させていない。さらに、現代の試験およびオメガ3脂肪酸製品の最近のメタ分析は、スタチン療法を受けている患者に利益を示していない。したがって、本研究の目的は、イコサペンタエン酸エチル（AMR101またはVASCERA（登録商標）と互換的に参照される）が、スタチン療法で高められたトリグリセリドレベルを有する患者の心血管イベントを低減したかどうか、およびどのように低減したかを決定することであった。

40

【0166】

次の研究は、REDUCE-IT臨床試験とも称され、CV死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞（MI）、冠動脈血行再建、または入院を必要とする不安定狭心症の5点主要複合評価項目での、AMR101治療（商業的にはVASCERA（登録商標）として知られている）対プラセボのCVリスク低減効果を評価するために設計された大規模な心血管（CV）結果試験であった。

【0167】

多施設、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行グループ研究を行い、心血

50

管疾患を有するか、または心血管疾患のリスクが高い高トリグリセリド血症患者の心血管の健康および死亡率に対する AMR 101 (1日当たり4g) の効果を評価した。研究の意図された拡大適応は、スタチン療法へのアドオンとしての AMR 101 による治療であり、臨床的心血管疾患または心血管疾患の複数のリスク因子を有する患者の心血管イベントのリスクを低減した。

【0168】

この研究の一次目的は、確立された心血管疾患 (CVD) を有するか、または CVD のリスクが高い、かつ高トリグリセリド血症 (例えば、空腹時トリグリセリド (TG) 200 mg/dL および < 500 mg/dL) を有する、スタチン療法中の LDL-C 目標の患者において、無作為化から、次の主な CV イベント: CV 死; 非致死性 MI; (無症候性 MI を含む; 無症候性 MI の検出のために心電図 (ECG) を毎年行った); 非致死性脳卒中; 冠動脈血行再建; および侵襲的 / 非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症の複合のいずれかの構成要素の第1の発生までの時間に対する、1日4g の AMR 101 の効果を評価することであった。

10

【0169】

この研究の主要な二次目的は、無作為化から、次の主な CV イベント: CV 死、非致死性 MI (無症候性 MI を含む)、および非致死性脳卒中の複合の第1の発生までの時間に対する、1日4g の AMR 101 の効果を評価することであった。

20

【0170】

この研究の他の二次目的は、無作為化から、次の個別または複合評価項目: CV 死または非致死性 MI (無症候性 MI を含む) の複合; 致死性または非致死性 MI (無症候性 MI を含む); 緊急または救急の分類の複合として表される非選択的冠動脈血行再建; CV 死; 侵襲的 / 非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症; 致死性または非致死性脳卒中; 総死亡率、非致死性 MI (無症候性 MI を含む)、または非致死性脳卒中の複合; および総死亡率の第1の発生までの時間に対する治療の効果を評価することであった。

【0171】

この研究の主要な三次目的は、空腹時トリグリセリドおよび LDL-C で、ベースラインからの 4g の AMR 101 の影響およびベースラインからの変化パーセントを評価することであった。この研究の他の三次目的は、有効性および安全性の分析を支持することに加えて、以下に対する治療の効果を評価することであった。

30

無作為化から、CV 死、非致死性 MI (無症候性 MI を含む)、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、または侵襲的 / 非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症として定義される第1およびすべての再発主要 CV イベントの発生までの時間として定義される総 CV イベント分析;

ベースラインで真性糖尿病を有する患者のサブセットにおける主要複合評価項目;

すべての女性およびアジア系、ヒスパニック系、またはラテン系の男性の胸囲が 35 インチ (88 cm)、ならびに他のすべての男性については 40 インチ (102 cm) と定義されている、ベースラインで代謝症候群を有する患者のサブセットにおける主要複合評価項目;

40

ベースラインでグルコース代謝障害を有する患者のサブセットにおける主要複合評価項目 (来院2の 100 ~ 125 mg/dL の空腹時血中グルコース (FBG));

ベースラインでグルコース代謝障害を有する患者のサブセットにおける重要副次複合評価項目 (来院2の 100 ~ 125 mg/dL の FBG);

CV 死、非致死性 MI (無症候性 MI を含む)、非致死性脳卒中、24 時間の入院を必要とする心不整脈、または心停止の複合;

CV 死、非致死性 MI (無症候性 MI を含む)、非選択的冠動脈血行再建 (緊急または救急の分類として定義される)、または侵襲的 / 非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症の複合;

50

C V 死、非致死性 M I (無症候性 M I を含む)、非選択的冠動脈血行再建 (緊急または救急の分類として定義される)、侵襲的 / 非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症、非致死性脳卒中、または血管形成術、バイパス手術、もしくは動脈瘤修復などの介入を必要とする末梢血管疾患 (P V D) の複合 ;

C V 死、非致死性 M I (無症状 M I を含む)、非選択的冠血行再建 (緊急または救急の分類として定義される)、侵襲的 / 非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症、介入を必要とする P V D、または 24 時間の入院を必要とする不整脈の複合 ;

新たなうっ血性心不全 (C H F) ;

10

入院の主な原因としての新たな C H F ;

一過性虚血性発作 (T I A) ;

P V D による切断 ;

頸動脈血行再建 ;

緊急、救急、選択的、または救済の複合として定義されるすべての冠動脈血行再建 ;

緊急冠動脈血行再建 ;

救急冠動脈血行再建 ;

選択的冠動脈血行再建 ;

救済冠動脈血行再建 ;

20

24 時間の入院を必要とする心不整脈

心停止 ;

虚血性脳卒中 ;

出血性脳卒中 ;

ベースライン前に脳卒中歴を有する患者のサブセットにおける致死性または非致死性脳卒中 ;

治療 / 経過観察期間中に新たに診断された 2 型糖尿病として定義される、新規発症糖尿病 ;

治療 / 経過観察期間中に新たに診断された収縮期血圧 140 mm H g または拡張期血圧 90 mm H g として定義される、新たな発症高血圧 ;

30

空腹時トリグリセリド (T G)、総コレステロール (T C)、低密度リポタンパク質コレステロール (L D L - C)、高密度リポタンパク質コレステロール (H D L - C)、非高密度リポタンパク質コレステロール (非 H D L - C)、超低密度リポタンパク質コレステロール (V L D L - C)、アポリポタンパク質 B (アポ B)、高感度 C 反応性タンパク質 (h s C R P および $\log [h s C R P]$)、高感度トロポニン (h s T n T)、およびレムナント様リポタンパクコレステロール (R L P - C ; 標準的な脂質パネル、R L P - C = T C - H D L - C - L D L - C [V a r b o 2014] から推定された) (I T T 推定値に基づく) ;

ベースラインバイオマーカー値と主要および重要副次評価項目内の治療効果との間の関係の評価 ;

40

各マーカーに対する A M R 1 0 1 の効果の評価 ; ならびに

ベースライン後のバイオマーカー値 (例えば、4 ヶ月または 1 年で) を共変量として含めることにより、ベースライン後のバイオマーカー値と主要および主要な副次複合評価項目内の治療効果との間の関係の評価。

空腹時 T G、T C、L D L - C、H D L - C、非 H D L - C、V L D L - C、アポ B、h s C R P、h s T n T、および R L P - C におけるベースラインからの変化およびベースラインからの変化パーセント ;

体重の変化 ; および

胸囲の変化。

【 0 1 7 2 】

50

研究集団

この研究の集団は、確立されたCVDを有する45歳の男性および女性、またはCVDの1つの追加のリスク因子と組み合わせた糖尿病を有する50歳の男性および女性であった。加えて、すべての患者は、高コレステロール血症（ただし、LDL-Cの治療目標で、スタチンによる治療）の治療として定義されたアテローム性脂質異常症および高トリグリセリド血症であった。患者集団に関するさらなる詳細を、以下の選択基準に列挙する。患者は、研究への参加に同意を提供する必要があり、プロトコルおよび研究処置を順守することを厭わず、かつ順守することができた。

【0173】

研究期間

この研究は、次の研究期間で構成された。

【0174】

スクリーニング期間：スクリーニング期間中、患者を選択基準および除外基準について評価した。

【0175】

研究ユニットへの最初の来院（来院1）では、研究における患者の適格性を評価するための研究処置を行った。このスクリーニング来院時に、患者は、任意の研究処置が行われる前にインフォームドコンセントフォームに署名し、インフォームドコンセントフォームには、治療/経過観察期間が含まれた。来院1の評価に基づいて、次の状況が発生した。

来院1で研究処置に基づいて参加へ適格であった患者は、来院2（無作為化の来院）のために研究ユニットに戻り、治療/経過観察期間を開始した。この場合には、例えば、スタチンの安定した用量を服用しており、同じスタチンおよび同じ用量のスタチンを使用する計画であり、いかなる非スタチン脂質改変薬をウォッシュアウトする必要がなかった来院1の患者が含まれていた。

来院1の研究処置に基づいて参加へ適格でなく、今後28日以内に適格となる可能性が低い患者（例えば、スタチン用量を安定させる可能性が低い、非スタチン脂質改変薬をウォッシュアウトすることができないなど。）：これらの患者は、来院1の後にスクリーニングに失敗した。

来院1の研究処置に基づいて研究への参加へ適格ではなかった患者は、今後28日以内に適格となることができた。適格になるために、患者は、治験責任医師の裁量で2回目の任意選択のスクリーニング来院（来院1.1）のために戻り、その時点で、以前に失敗した選択/除外基準の再評価に必要な処置を繰り返した。この場合には、例えば、来院1でスタチンを開始し、来院1でスタチン用量が変更され、および/または非スタチン脂質改変薬をウォッシュアウトする必要があった患者が含まれた。以下はこれらの患者に適用した。

来院1でスタチンまたはスタチン用量が変化した患者は、来院1.1の脂質適格性測定の前に、少なくとも28日間安定したスタチン用量を服用する必要があった。他の併用薬（例えば、抗糖尿病療法）は、この期間中に最適化または安定化されている場合がある。

来院1でウォッシュアウトを開始した患者は、来院1.1での脂質適格性測定の前に少なくとも28日間（胆汁酸封鎖剤の場合は7日間のみ）のウォッシュアウト期間を有した。

来院1で、スタチンの安定した用量を服用しており、同じ用量で同じスタチンを維持する計画があり、いかなる薬剤のウォッシュアウトも必要がなかったが、来院1.1のために戻って、併用薬に関連しない他の研究処置のうちの1つ以上を繰り返すように依頼された患者。

来院1.1で追加の研究処置に基づいて参加へ適格となった患者は、来院2（無作為化の来院）のために研究ユニットに戻り、治療/経過観察期間を開始した。

【0176】

スクリーニング期間の終了時に、患者は無作為化される前にすべての選択基準および除

10

20

30

40

50

外基準を満たす必要があった。スクリーニング期間の後に参加へ適格でなかった患者（来院1および/また来院1.1の研究処置に基づく）は、後日再スクリーニングのために戻ることができた。これらの患者は、来院1から始まるすべての処置から再開する必要があった。これには、1つ以上の状態または療法（例えば、スタチン、抗糖尿病薬、降圧薬、甲状腺ホルモン、HIVプロテアーゼ阻害剤療法）を安定させるためにより多くの時間を必要とする患者が含まれた。

【0177】

治療/経過観察期間：2回目のスクリーニング来院（来院1.1）を行った患者の、最初のスクリーニング来院（来院1）から42日以内、または最初のスクリーニング来院（来院1）から60日以内に、適格な患者が治療/経過観察期間に入った。この期間中、患者は研究施設での計画された来院中に治験薬を受け取り、研究施設から離れている間に治験薬を服用した。

10

【0178】

来院中に、有効性および安全性の評価の研究処置を行った。処置の詳細な予定を以下の表1に提供する。

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 処置の予定

研究日	スクリーニング		経過観察(FU) [13]								
	0 日目の最大 42 日前	来院 1.1 が行われる場合、来院 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	2160 ±10	最後の来院 (LV) [15]
FU の月			0	4	12	24	36	48	60	72	不定
FU の年			0	0.33	1	2	3	4	5	6	不定
来院数	1	1.1	2	3	4	5	6	7	8	9 [14]	LV
研究処置:											
インフォームド consent	X										
病歴、外科歴、および家族歴	X										
人口統計	X										
選択/除外基準を評価した	X [1]	X [3]	X								
身体検査			X	X	X	X	X	X	X	X	X
重量、身長 [4]	X		X	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	X	X
胸囲			X			X					X
12 誘導 ECG	X		X		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	X	X
無作為化			X								
研究施設における投与 [7]			X	X	X	X	X	X	X	X	
有効性イベント				X	X	X	X	X	X	X	X
AE 評価			X	X	X	X	X	X	X	X	X
コンプライアンスチェック [8]				X	X	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	X	X
空腹時脂質プロファイル [10]	X	X [3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遺伝子検査 [11]			X								
バイオマーカー: hsCRP、アポ B、hsTNT			X			X					X
保管用空腹時血液試料 [12]			X		X	X	X	X	X	X	X

[1] CV リスク分類を決定するために必要な処置および(空腹時)血液試料(例えば、hsCRP、計算されたクレアチニンクリアランス)を含む(選択基準を参照されたい)。

[2] 来院 1 のデータに基づいて参加に適切ではなかった患者の選択/除外基準を再評価するための来院スクリーニング。

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

- [3]患者が来院1で満たすことができなかつたため、来院1.1で行われた選択された研究処置について、選択/除外基準を再評価した。
- [4]最初のスクリーニング来院時のみの身長。
- [5]収縮期および拡張期血圧(mmHg)、心拍数、呼吸数、および体温を含むバイタルサイン。参加者はバイタルサインの評価の前に少なくとも5分間座っていた。
- [6]妊娠の可能性のある女性向け。
- [7]すべての空腹時の血液試料を得たとき、患者は研究施設に到着する前に少なくとも10時間は空腹状態であった。血液試料を得た後、患者は食物と一緒に薬物を与えられた。
- [8]未使用のカプセル計数による治験薬のコンプライアンスを再考察し、必要に応じてコンプライアンスについて患者と話し合い、カウンセリングを行った;最終来院時の最終研究コンプライアンス。
- [9]安全性検査-全血球計数:RBC、Hgb、Hct、WBCおよび分類、ならびに血小板計数を含んだ。生化学には、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が含まれる。治験責任医師が必要と判断した場合、安全検査を繰り返した。
- [10]TG、TC、HDL-C、LDL-C、非HDL-C、VLDL-C。
- [11]空腹時の血液試料を、治験依頼者の裁量で将来の遺伝子検査のために保存した。この試料は、地域の規制により遺伝子試料の収集または国外への発送が禁止されているか、患者が同意していない場合があるため、任意選択のものであった。
- [12]治験依頼者の裁量で、プロトコルに記載されている繰り返し分析を行うため、または心臓血管の健康に関連する他の試験を行うために使用した。
- [13]現場の担当者は、来院2と来院3との間、ならびに来院3と来院4との間で、電話で各患者に連絡した。来院4の後、3ヶ月ごとに連絡を行った。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し、患者の現在の住所および連絡先情報を確認し、次の来院のためにそれらの試験薬およびロジスティックを服用することを患者に思い出させることであった。
- [14]研究の終了日が決定されるまで、事務所へ来院を360日間隔で継続し、電話による来院を90日間隔で継続した。
- [15]最終来院(LV)は、DMCによって決定された試験終了日から30日以内に発生した場合があり、研究終了日は、暫定的に2160日目の予定であるが、DMCによって決定された実際の日付は異なり得る。

10

20

30

【0179】

研究期間

患者を登録期間中の異なる時間に無作為化した、すべてがほぼ同じ日付(すなわち、研究終了日)に研究を終了したため、経過観察期間は無作為化の日付に基づいて異なっていた。無作為化されたすべての患者が治験薬を受け取り、研究終了日まで経過観察されることを計画した。研究中、最低でも約1612の主要評価項目イベントが必要であると予想した。8179名の患者を、約4.2年の間にわたって世界中の複数の研究施設で無作為化した。無作為化後、患者を治療し、推定最大6.5年まで経過観察した。研究終了日を、約1612の主要有効性イベントが判定されたときであると決定した。表2は、スクリーニングされた最初の患者から最後の患者の来院およびその後のデータベースのロックの研究マイルストーンを示す。

40

50

【表 2】

表 2. 研究マイルストーン

研究マイルストーン	日付
スクリーニングされた最初の患者	2011年11月21日
無作為化された最初の患者	2011年11月28日
無作為化された最後の患者	2016年8月4日
SAP ファイナライズ	2016年7月8日
最初の DMC 中間有効性評価	2016年9月9日
2 回目の DMC 中間有効性評価	2017年8月11日
最初の患者の最後の来院	2018年3月1日
最後の患者の最後の来院	2018年5月31日
データベースのロック	2018年9月6日

10

20

【0180】

研究グループ

来院 2 (0 日目) では、適格な研究患者を以下の治療群に無作為に割り当てた。

グループ 1 : AMR 101 (> 96% の E - EPA) 1 日 4 g (1000 mg のカプセルを 1 日 4 個)

グループ 2 : プラセボ (1 日 4 個のカプセル)

【0181】

1 日に 4 個の AMR 101 または プラセボカプセルを、朝に 2 個のカプセル、夕方に 2 個のカプセル (1 日当たり 2 回の投与レジメン) で服用した。

【0182】

患者数

これはイベント駆動型試験であり、研究中、最低でも 1612 の主要有効性評価項目イベントが必要であると予想した。有効性の主要複合評価項目を構成する推定 1612 のイベントを観察するために、AMR 101 または プラセボのいずれかを受け取るために合計約 8179 名の患者が研究に参加した (治療群当たり約 4089 名の患者)。

30

【0183】

無作為化

0 日目に、コンピュータで生成された無作為化スキーマを使用して、適格な患者を 2 つの研究グループのうちの 1 つに無作為化した。インターネット (IWR) を使用して、1 : 1 の比率で AMR 101 または プラセボのいずれかに無作為化された治療の割り当てを提供した。

40

【0184】

盲検化

これは二重盲検研究であった。研究施設の患者、治験責任医師、薬剤師、および他の補助職員、治験依頼者の担当者および被指名者、研究の管理者および組織の担当者、ならびに研究を支持する供給業者は、無作為化コードを知らなかった (すなわち、それらは、どの研究参加者が治験薬を受け取り、どの研究参加者がプラセボ薬を受け取っていたかを知らなかった)。治験薬 AMR 101 および プラセボカプセルは、盲検化を維持するためにサイズおよび外観が類似していた。

【0185】

50

二重盲検治療 / 経過観察期間中、全員（研究施設の患者、治験責任医師、薬剤師、および他の補助職員、治験依頼者の担当者および被指名者、研究の管理者および組織の担当者、ならびに研究を管理 / 支持する供給業者）が、分析を行う検査室の担当者を除いて、有効性の実験室測定（脂質値を含む）の個別の結果を知らされなかった。脂質プロフィールからの個別の結果は、患者の緊急事態の際に盲検化されない場合があった。

【 0 1 8 6 】

層別化

参加者を、CVリスク分類、エゼチミブの使用、および地理的領域（例えば、西洋、東ヨーロッパ、およびアジア太平洋諸国）によって層別化された治療群に割り当てた。2つのCVリスク分類が存在した。

CVリスク分類 1：選択基準で定義された確立されたCVDを有する患者。糖尿病および確立されたCVDを有する患者をこの分類に含めた。これらの患者は、二次予防層、一次リスク分類、および / または二次予防コホートとして定義される。

CVリスク分類 2：糖尿病およびCVDの少なくとも1つの追加のリスク因子を有するが、確立されたCVDを有しない患者。これらの患者は、一次予防層、二次リスク分類、および / または一次予防コホートとして定義される。

【 0 1 8 7 】

層別化を、登録時にIWRに記録した。無作為化された患者の約70%はCVリスク分類1であり、無作為化された患者の約30%はCVリスク分類2であった。CVリスク分類の患者の登録は、そのリスク分類の計画された患者数が達成されたときに中止した。

【 0 1 8 8 】

研究集団

選択基準。この研究の選択基準の詳細な一覧を表3～表5に提供する。具体的には、表3はこの研究における患者の選択基準を概説するが、表4および表5は、その患者がそれぞれ一次予防リスク分類または二次予防リスク分類の一部であるかどうかに基づいて、選択基準をさらに概説する。

【 表 3 】

表 3. この研究の患者選択基準

研究選択基準	
1	確立されたCVDを有する ≥ 45 歳(すなわち、一次予防リスク分類;表4を参照されたい)またはCVDの1つの追加のリスク因子と組み合わせた糖尿病を有する ≥ 50 歳(すなわち、二次予防リスク分類;表5を参照されたい)の男性もしくは女性。
2	空腹時TGレベル $\geq 150\text{mg/dL}$ (2.26mmol/L)および $< 500\text{mg/dL}$ (5.64mmol/L)。トリグリセリドの変動性により、初期プロトコルには10%の許容差があり、それによって患者は適格性トリグリセリドレベル $\geq 135\text{mg/dL}$ で登録することができた。2013年5月に行われたプロトコルの修正により、許容可能なトリグリセリドレベルの下限を、変動許容なしで 150mg/dL から 200mg/dL に変更した。
3	無作為化のためのLDL-CおよびTG適格性測定の前に、LDL-C $> 40\text{mg/dL}$ および $\leq 100\text{mg/dL}$ であり、 ≥ 4 週間の間安定したスタチン療法(±エゼチミブ)を受けている。
4	妊娠していない、母乳育児をしていない、妊娠する計画がない、および性的パートナーが外科的に無菌であるか、または女性が禁欲的でない限り、研究中に許容可能な形態の産児制限を使用している(出産可能である場合)女性。妊娠の可能性のある女性は、無作為化前に尿妊娠検査が陰性である必要があった。
5	インフォームドコンセントを提供し、研究予定を遵守することができる。
6	研究中は医師が推奨する食事を守り、維持することに同意する。

【 0 1 8 9 】

安定治療は、脂質適格性測定（TGおよびLDL-C）の前の少なくとも28日間の同

ジスタチンの同じ1日用量、および該当する場合、脂質適格性測定(TGおよびLDL-C)の前の少なくとも28日間の同じエゼチミブの同じ1日用量として定義された。来院1でスタチン療法もしくはエゼチミブの使用を開始した患者、または来院1でスタチン、スタチン用量、および/もしくはエゼチミブ用量を変更した患者は、開始/変更から少なくとも28日間の安定化期間を経て、ウォッシュアウト期間後(来院1.1で)にそれらの適格性脂質測定値(TGおよびLDL-C)を測定する必要があった。スタチンはエゼチミブありまたはなしで投与されていてもよい。

【0190】

患者がTGおよびLDL-Cの最初の適格性来院(来院1)で適格とされ、他のすべての選択/除外基準を満たした場合、患者を来院2で無作為化した。患者が最初の適格性来院(来院1)で適格とされなかった場合、2回目の再適格性来院(来院1.1)を許可した。一部の患者については、薬を安定させる必要がある、および/または薬をウォッシュアウトする必要があったため、安定化/ウォッシュアウト期間の後に2回目の再適格性来院(来院1.1)が必要であった。

10

【0191】

治験責任医師により文書化された次の基準のうちの1つを満たす場合、女性は出産が可能であるとはみなさなかった：女性はインフォームドコンセントに署名する前に子宮摘出、卵管結紮、または両側卵巢摘出している；および/または女性は最後の月経期間から1年と定義される閉経後であるか、または閉経期の範囲で卵胞刺激ホルモン(FSH)レベルを有する。

20

【0192】

確立したCVDを有する患者(CVリスク分類1)を、表4に詳細に示されるように定義した。

【表4】

表4. 一次予防リスク分類(すなわち、CVリスク分類1)の選択基準
一次予防リスク分類(すなわち、二次予防コホート)

以下の中の1つ以上を伴う、≥45歳の男性および女性として定義した。	
1	文書化された冠動脈疾患(CAD; 次の主要基準のうちの1つ以上を満たさなければならない): a. 文書化された多血管 CAD(先行する血行再建ありまたはなしで、少なくとも2つの主要な心外膜冠動脈における≥50%の狭窄)。 b. 文書化された以前のMI。 c. リスクの高い非ST部分上昇型急性冠動脈症候群(NSTE-ACS)(虚血の客観的証拠:ST部分の逸脱またはバイオマーカー陽性)による入院。
2	文書化された脳血管疾患または頸動脈疾患(次の主要基準のうちの1つを満たさなければならない): a. 文書化された以前の虚血性脳卒中。 b. ≥50%の頸動脈狭窄を伴う症候性頸動脈疾患。 c. 血管造影または二重超音波検査により≥70%の頸動脈狭窄を伴う無症候性頸動脈疾患。 d. 頸動脈血行再建の病歴(カテーテルベースまたは外科的)。
3	文書化された末梢動脈疾患(PAD; 以下の主要基準のうちの1つ以上を満たさなければならない): a. 間欠性跛行症の症状を伴う、<0.9の足関節上腕血圧比(ABI)。 b. 大動脈-腸骨動脈または末梢動脈介入の病歴(カテーテルベースまたは外科的)。

30

40

【0193】

CVDのリスクが高い患者(CVリスク分類2)を、表5に詳細に示されるように定義した。

50

【表 5】

表 5. 二次予防リスク分類(すなわち、CV リスク分類 2)の選択基準

二次予防リスクの分類(すなわち、一次予防コホート)	
以下の各々を有するものとして定義される。	
1	薬剤による治療を必要とする真性糖尿病(1型または2型)。
2	≥50歳の男性および女性。
3	<p>来院1での次のいずれか1つ(CVDの追加のリスク因子):</p> <p>a. ≥55歳の男性および≥65歳以上の女性。</p> <p>b. 喫煙者であるか、来院1の前の3ヶ月以内に喫煙をやめた。</p> <p>c. 高血圧(収縮期血圧≥140mmHgまたは拡張期血圧≥90mmHg)または降圧薬を服用している。</p> <p>d. 男性の場合 HDL-C≤40mg/dL または女性の場合≤50mg/dL。</p> <p>e. HsCRP>3.00mg/L(0.3mg/dL)。</p> <p>f. 腎機能障害:クレアチンクリアランス(CrCL)>30 および<60mL/分。</p> <p>g. 次のうちのいずれかとして定義される網膜症:非増殖性網膜症、前増殖性網膜症、増殖性網膜症、黄斑症、進行性糖尿病性眼疾患、または光凝固の病歴。</p> <p>h. 微量または顕性アルブミン尿。微量アルブミン尿は、陽性のミクラルまたは他のストリップ試験(医療記録から得られ得る)、すべて少なくとも2回連続して、≥2.5mg/mmolのアルブミン/クレアチニン比または≥20mg/分の時限収集でのアルブミン排泄率いずれかとして定義され、顕性アルブミン尿は、総タンパク尿のアルブスティックス(Albustix)または他のディップスティックの証拠、すべて少なくとも2回連続して≥25mg/mmolのアルブミン/クレアチニン比、または≥200mg/分の時限収集でのアルブミン排泄率として定義される。</p> <p>i. 間欠性跛行症の症状を伴わない、<0.9のABI(間欠性跛行症の症状を伴う<0.9のABIを有する患者は、二次予防リスク分類にカウントされる)。</p>
上に定義される糖尿病およびCVDを有する患者は、CVD要件に基づいて適格であり、CVリスク層1にカウントされる。上に定義される、糖尿病を有し、文書化されたCVDを有さない患者のみが、列挙される少なくとも1つの追加のリスク因子を必要とし、一次予防リスク分類にカウントされた。	

10

20

30

【0194】

除外基準：表6に列挙された以下の除外基準を満たす患者は、研究に適格でなかった。

40

50

【表 6 - 1】

表 6. この研究の患者除外基準

研究除外基準	
1	重度(ニューヨーク心臓協会[NYHA]分類 IV)の心不全。
2	今後2年以内に死亡に至ることが予想されるあらゆる致命的な疾患(CVD以外)。
3	活動性の重度の肝疾患の診断または検査証拠。
4	スクリーニング時(来院1)のヘモグロビンA1c>10.0%(または86mmol/mol IFCC単位)。患者が来院1でこの基準を満たさなかった場合(HbA1c>10.0%または86mmol/mol IFCC単位)、抗糖尿病療法を最適化し、来院1.1で再試験することができた。
5	不十分に制御された高血圧:収縮期血圧(SBP)≥200mmHgまたは拡張期血圧(DBP)≥100mmHg(降圧療法にもかかわらず)。
6	計画された冠動脈介入または任意の非心臓主要外科手術。
7	既知の家族性リポタンパク質リパーゼ欠乏症(フレドリクソン I 型)、アポリポタンパク質 C-II 欠乏症、または家族性異ベータリポタンパク血症(フレドリクソン III 型)。
8	スクリーニング(来院1)前の90日以内に治験薬剤を伴う別の臨床試験への参加。この研究に参加している間、患者は任意の他の治験薬または医療機器の試験に参加できなかった(追加の治療的介入なしに、レジストリまたは観察研究への参加が許可された)。
9	スタチン療法に対する不耐症または過敏症。
10	魚および/もしくは貝、または研究製品もしくはプラセボの成分に対する既知の過敏症。
11	急性または慢性膵炎の病歴。
12	吸収不良症候群および/または慢性下痢。(注:胃/腸バイパス手術を受けた患者は、吸収不良とみなされたため除外した;胃バンディング術を受けた患者は、試験に参加することを許可した)。
13	スクリーニング期間中(来院1の後)の非治験薬関連、非スタチン、脂質改変薬、栄養補助食品、もしくは食品の使用、および/または以下を含む治療/経過観察期間中の使用計画。 a. スクリーニング期間中(来院1の後)および/または研究中に使用する予定のナイアシン>200mg/日またはフィブラート;来院1の前の最後の28日間にナイアシン>200mg/日またはフィブラートを服用していた患者は、それらの最後の使用から少なくとも28日間のウォッシュアウトを経て、ウォッシュアウト期間後(来院1.1)にそれらの適格性脂質(TGおよびLDL-C)を測定する必要があった。 b. スクリーニング期間中(来院1の後)の、および/または治療/研究の経過観察期間中に使用する予定の、任意のオメガ3脂肪酸薬剤(EPAおよび/またはDHAを含む処方薬)。研究の参加へ適格となるには、来院1の前の最後の28日間にオメガ3脂肪酸薬剤を服用していた患者(オランダの患者を除く)は、最後の使用から少なくとも28日間のウォッシュアウト期間を経て、ウォッシュアウト期間後(来院1.1)にそれらの適格性脂質(TGおよびLDL-C)を測定する必要があった。しかしながら、EPAおよび/またはDHAを含むオメガ3脂肪酸薬剤でのみ治療されているオランダの患者については除外され、ウォッシュアウトは許可されなかった。 c. スクリーニング期間中(来院1の後)の、および/または研究の治療/経過観察期間中に使用する予定の、オメガ3脂肪酸(例えば、亜麻仁、魚、オキアミ、または藻類油)を含む栄養補助食品。研究の参加へ適格となるには、来院1の前の28日以内に>300mg/日のオメガ3脂肪酸(EPAおよびDHAの組み合わせた量)を服用していた患者(オランダの患者を除く)は、それらの最後の使用から少なくとも28日間のウォッシュアウト期間を経て、ウォッシュアウト期間後(来院1.1)にそれらの適格性脂質測定値(TGおよびLDL-C)を測定する必要があった。しかしながら、>300mg/日のEPAおよび/またはDHAのオメガ3脂肪酸を含む栄養補助食品でのみ治療されているオランダの患者については除外され、ウォッシュアウトは許可されなかった。 d. スクリーニング期間中(来院1の後)の、および/または研究の治療/経過観察期間中に使用する予定の、胆汁酸封鎖剤。研究の参加へ適格となるには、来院1の前の7日以内に胆汁酸封鎖剤を服用していた患者は、それらの最後の使用から少なくとも7日間のウォッシュアウト期間を経て、ウォッシュアウト期間後(来院1.1)にそれらの適格性脂質測定値(TGおよびLDL-C)を測定する必要があった。 e. スクリーニング期間中(来院1の後)の、および/または研究の治療/経過観察期間中に使用する予定の、プロタンパク質転換酵素サブチリンケキシン9(PCSK9)阻害剤。研究の参加へ適格となるために、患者は、スクリーニング来院前の90日以内にPCSK9阻害剤を服用することができなかった。

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

14	<p>他の薬剤(脂質変更については示されていない):</p> <p>a. タモキシフェン、エストロゲン、プロゲステロン、甲状腺ホルモン療法、全身コルチコステロイド(局所(local)、局所(topical)、吸入、または鼻用コルチコステロイドが許可される)、スクリーニング中の適格性脂質測定(TG および LDL-C)の前の≥ 28日間安定していなかった HIV プロテアーゼ阻害剤。研究の参加へ適格となるには、来院 1 の前の 28 日以内にこれらの薬剤の安定した用量を服用していなかった患者は、最後の用量変化から少なくとも 28 日間の安定化期間を経て、ウォッシュアウト期間後(来院 1.1 で)にこれらの適格性脂質測定値(TG および LDL-C)を測定する必要がある。</p> <p>b. スクリーニング期間中のシクロホスファミドまたは全身レチノイド(≥ 28 日のウォッシュアウトでない限り)および/または治療/経過観察期間中の使用の計画。研究の参加へ適格となるには、来院 1 の前の 28 日以内にこれらの薬剤を服用していた患者は、それらの最後の使用から少なくとも 28 日間のウォッシュアウト期間を経て、ウォッシュアウト期間後(来院 1.1 で)にこれらの適格性脂質測定値(TG および LDL-C)を測定する必要がある。</p>	10
15	既知の AIDS(AIDS を有さない HIV 陽性患者は許可される)。	
16	腎不全またはクレアチニンクリアランス $< 30\text{ml}/\text{分}$ ($0.50\text{ml}/\text{秒}$)の腹膜透析または血液透析の要件。	
17	説明されていない上昇したクレアチンキナーゼ濃度 > 5 倍 \times ULN、または来院 1 での既知の筋疾患(例えば、多発性筋炎、ミトコンドリア機能障害)による上昇。	
18	治験責任医師の意見では、患者にリスクをもたらし得るか、または患者の最善の利益ではない研究への参加となり得る任意の状態または療法。	
19	過去 6 ヶ月以内の薬物乱用およびアルコール乱用、ならびに研究中の薬物乱用および過剰なアルコール消費を禁ずることが不能である/望まないこと、または任意の 1 時間以内に男性が 5 単位以上、もしくは女性が 4 単位以上飲酒すること(一時的な過剰な飲酒または過度飲酒)。過剰なアルコール消費は、平均して 1 日当たり > 2 単位のアルコールであった。アルコールの 1 単位は、12 オンス(350mL)のビール、5 オンス(150mL)のワイン、または 1.5 オンス(45mL)の飲酒用 80 ブルーアルコールと定義した。	20
20	精神的/心理的障害、あるいは患者が研究の要件を順守すること、または研究に参加することの目標および潜在的なリスクを理解することが難しいことを予期する任意の他の理由(来院 1 で評価)。	

【 0 1 9 5 】

研究処置

この研究のスクリーニング期間には、来院 1 および来院 1 . 1 の 2 回の来院が含まれた。

【 0 1 9 6 】

スクリーニング来院 (来院 1) : 来院 1 の間、患者は研究施設に来て、来院前に少なくとも 10 時間絶食するように指示された。患者が来院 1 の処置に基づいて無作為化に適格であった場合、患者を来院 1 から 42 日以内に無作為化する必要がある。次の処置を、スクリーニング来院 1 で行った。

署名されたインフォームドコンセントを入手した ;

患者に患者番号を割り当てた ;

病歴、外科歴、家族歴を入手した ;

人口統計を記録した ;

身長、体重、および体格指数を入手した ;

バイタルサイン (収縮期血圧および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、および体温) を入手した ;

12 誘導心電図を入手した ;

選択 / 除外基準を評価した ;

これは CV リスク分類を決定するために必要な処置および (空腹時) 血液試料 (例えば、hsCRP、計算されたクレアチニンクリアランス) を含んだ (選択基準を参照されたい) ;

化学および血液学的検査用の空腹時血液試料を入手した ;

脂質プロファイル (TG、TC、HDL-C、LDL-C、非HDL-C、VLDL-C) 用の空腹時血液試料を入手した ;

妊娠の可能性がある女性に対して、尿妊娠検査を行った ;

併用薬を記録した ;

10

20

30

40

50

次の来院の前に少なくとも10時間断食するよう患者に指示した。

【0197】

スクリーニング来院（来院1.1）：すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれも満たさないため、来院1の後に研究参加へ適格であった患者は、来院1.1を省いて、無作為化して研究の治療/経過観察期間を開始するために来院2のために研究施設に戻った。これらの患者の場合、来院2は来院1の直後に生じた。来院1で適格でなかった患者は、治験責任医師の裁量で、2回目の適格性来院（来院1.1）のために研究施設に戻った。来院1.1では、来院1で適格性の失敗を引き起こした処置を繰り返した。患者は、すべての選択基準を満たし、除外基準を満たさなくなった場合、来院1.1の後に無作為化へ適格となった。患者が来院1.1で評価され、来院1.1で繰り返された処置に基づいて無作為化に適格であった場合、患者を来院1から60日以内に無作為化する必要があった。一部の患者では、適格性を確認するために、来院1の少なくとも28日後に来院1.1が必須であった。これらは、来院1でスタチンによる治療を開始し、それらのスタチンを変更し、それらのスタチンの1日用量を変更し、禁止薬剤のウォッシュアウトを開始するか、または特定の薬剤で安定化期間を開始した患者であった（詳細については、上記の選択/除外基準を参照されたい）。来院1でのこれらの変更のいずれも、適格脂質レベルに影響を与えた場合があるため、患者は、来院1で決定された脂質レベル要件（TGおよびLDL-C）に基づいて適格かどうかを決定するために、来院1.1を行う必要があった。来院1で適格性の失敗を引き起こした他の処置もまた、来院1.1で繰り返した。次の処置を、スクリーニング来院1.1で行った。

10

20

バイタルサイン（収縮期血圧および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、および体温）を入手した；

選択/除外基準を評価した；患者が来院1で適格ではないとみなした評価のみを繰り返した；

化学および血液学的検査用の空腹時血液試料を入手した。患者が来院1で適格ではないとみなした試料のみを得た；

患者が来院1で適格でないといふ場合、脂質プロファイル（TG、TC、HDL-C、LDL-C、非HDL-C、VLDL-C）用の空腹時血液試料を入手した。これは、来院1でスタチンによる治療を開始し、それらのスタチンを変更し、それらのスタチンの1日用量を変更し、禁止薬剤のウォッシュアウトを開始するか、または特定の薬剤で安定化期間を開始した患者を含んでいた（詳細については、選択/除外基準を参照されたい）。これらの患者は、適格性脂質値（TGおよびLDL-C）のために来院1.1で空腹時血液試料を収集され、TGおよびLDL-C選択基準を評価し、

30

併用薬を記録した。

【0198】

この研究の治療/経過観察期間には、来院2、来院3、および来院4～9が含まれた。定義された空白期間中に経過観察来院を完了するためのあらゆる試みを行った。

【0199】

無作為化の来院（来院2；0日目）：適格な患者が来院2のために研究施設に戻った。来院2で次の処置を行った。

40

身体検査を行った；

体重を入手した；

バイタルサイン（収縮期血圧および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、および体温）を入手した；

胴囲（代謝症候群を診断するための要因の1つ）を測定した；

12誘導心電図を入手した；

選択/除外基準を評価した；

空腹時血液試料を以下のために入手した：

化学および血液学的検査；

ベースライン[†]脂質プロファイル；

50

バイオマーカーアッセイ（ベースライン）；
 遺伝子検査（任意の血液試料）；および
 保管した（国およびIRB/IECによって承認された研究所で、かつ国の規制に依存する）。

妊娠の可能性のある女性に対して、尿妊娠検査を行った（無作為化には陰性でなければならない）；

治験薬を調剤し、無作為化番号を記録した；

治験薬の服用方法を患者に指示した；

治験薬を投与した - 注：すべての空腹時血液試料の収集後、治験薬を食物とともに経口摂取した；

10

有害イベントを評価および記録した；

併用薬を記録した；

以下のように患者に指示した：

すべての研究用品を患者とともに次の来院に持ち込むこと；

次の来院の朝に治験薬を服用しないこと；および

次の来院の前の 10 時間断食すること。

【0200】

来院3（120日目；約4ヶ月）：患者は、120日目±10日に来院3のために研究施設に戻った。次の処置を行った。

身体検査、

20

体重を入手した；

バイタルサイン（収縮期血圧および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、および体温）を入手した；

空腹時血液試料を以下のために入手した：

化学および血液学的検査；ならびに

脂質プロファイル。

未使用カプセル計数による治験薬のコンプライアンスを再考察し、必要に応じてコンプライアンスについて患者と話し合い、カウンセリングを行った。

治験薬を投与した - 注：すべての空腹時血液試料の収集後、治験薬は食物とともに経口摂取されるべきである；

30

有効性イベントを評価および記録した；

有害イベントを評価および記録した；

併用薬を記録した；

以下のように患者に指示した：

すべての研究用品を患者とともに次の来院に持ち込むこと；

次の来院の朝に治験薬を服用しないこと；および

次の来院の前の 10 時間断食すること。

【0201】

来院4、5、6、7、8、および9：来院4：360日目±10；来院5：720日目±10；来院6：1080日目±10；来院7：1440日目±10；来院8：1800日目±10；来院9：2160日目±10で、次の処置を行った：

40

身体検査、

体重を入手した；

バイタルサイン（収縮期血圧および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、および体温）を入手した；

胸囲を測定した（来院5でのみ採取した）；

12誘導心電図を入手した；

空腹時血液試料を以下のために入手した：

化学および血液学的検査；

脂質プロファイル；

50

バイオマーカーアッセイ（来院5でのみ採取した）；ならびに
保管した（国、および国際審査委員会（IRB）/独立倫理委員会（IEC）
によって承認された研究所で、かつ国の規制に依存する）；

未使用カプセル計数による治験薬のコンプライアンスを再考察し、必要に応じてコン
プライアンスについて患者と話し合い、カウンセリングを行った；

治験薬を投与した - 注：すべての空腹時血液試料の収集後、治験薬は食物とともに
経口摂取されるべきである；

有効性イベントを評価および記録した；

有害イベントを評価および記録した；

併用薬を記録した；

以下のように患者に指示した；

すべての研究用品を患者とともに次の来院に持ち込むこと；

次の来院の朝に治験薬を服用しないこと；および

次の来院の前の 10 時間断食すること。

10

【0202】

追加の来院：研究の終了日は、2160日目と予想したが、実際の終了日は、DMCによる研究終了日の決定および約1612の主要有効性イベントが発生したときに依存した。実際の研究終了日が予期された終了日より後だった場合、来院間が最大360±10日で来院7と最後の来院との間に追加の来院を計画した。実際の研究終了日が予期された終了日よりも早かった場合、発生した来院はより少なくなり、最後の来院（下記、「最後の来院 - 研究の終了」という表題の部分を参照されたい）がより早く発生した。追加の来院で同じ処置を行った。追加の来院数に関係なく、DMCが研究終了日確立した後、最後の来院があり、以下の「最後の来院 - 研究終了」という表題の部分に列挙されている処置を行った。

20

【0203】

最終来院 - 研究終了：無作為化された日付に関係なく、すべての患者が同時に（研究終了日から30日の空白期間以内に）研究を完了した。研究の終了日は、2160日目と計画したが、実際の終了日は、約1612の主要有効性イベントが発生した（イベント駆動型試験）ときにDMCによる研究終了日の決定に依存した。各患者について、DMCによって決定された実際の試験終了日から30日以内に最後の来院が発生した場合がある。しかしながら、CVイベントに基づく有効性評価項目については、予定された実際研究終了日まで、およびその日を含めて発生したイベントのみが有効性分析に含まれていた。最終経過観察来院はすべての患者に必要であった。研究終了日から30日の時間枠以内に最終経過観察来院が発生しなかった稀な場合では、適切な情報が得られるまで、患者への連絡のいかなる試みも特別な連絡フォームに記録した。最後の来院で、次の処置を行った：

30

身体検査、

体重を入手した；

バイタルサイン（収縮期血圧および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、および体温）を
入手した；

胸囲を測定した；

40

12誘導心電図を入手した；

空腹時血液試料を以下のために入手した；

化学および血液学的検査；

脂質プロファイル；

バイオマーカーアッセイ；ならびに

保管した（国およびIRB/IECによって承認された研究所で、かつ国の規制に依存する）。

使用されていないカプセルの数によって治験薬のコンプライアンスを決定した；

有効性イベントを評価および記録した；

有害イベントを評価および記録した；ならびに

50

併用薬を記録した。

【0204】

電話による経過観察の連絡先：施設の担当者は、次の研究日に電話で各患者に連絡した：60日目±3日；180日目±5日；270日目±5日；450日目±5日；540日目±5日；630日目±5日；810日目±5日；900日目±5日；990日目±5日；1170日目±5日；1260日目±5日；1350日目±5日；1530日目±5日；1620日目±5日；1710日目±5日；1890日目±5日；1980日目±5日；および2070日目±5日。

【0205】

研究の治療／経過観察期間が、予期された終了日（2160日目）を超えて延長された場合、追加の来院±5日の間に3ヶ月ごとに追加の経過観察の電話をかけた。研究の治療／経過観察期間が、予想された終了日より短かった場合、より少ない経過観察の電話が必要であった。この時間枠内に各患者に話すためのあらゆる試みを行った。以下の情報を患者から収集した：

CVイベントに関連する可能な有効性評価項目。患者に研究施設に戻るよう求め、任意の評価項目または特定されたイベントを評価した；

有害イベント；

併用薬；ならびに

現在の住所および連絡先情報。

【0206】

患者に次の項目について思い出させた：

割り当てられた投与予定に従って、食物とともに治験薬を服用すること；

次の来院のために研究センターに戻るとき；

次の来院に未使用の治験薬を持ち込むこと；

次の来院の朝に治験薬を服用しないこと；および

次の来院の前の少なくとも10時間断食すること。

【0207】

検査処置

臨床検査処置および評価：スクリーニングおよび安全性に関するすべての臨床検査の決定を、治験依頼者またはその被指名者の監督下で、認定臨床検査によって行った。可能かつ適切な場合はいつでも、少なくとも10時間の断食後に臨床検査処置への試料を収集した。この研究の目的のために、断食は水（およびあらゆる必須の薬剤）を除いて、口からは何も入れないとして定義した。治験責任医師は、すべての検査室試験報告書を再観察し、署名した。スクリーニングで、除外基準で指定された除外限界外の検査値を有した患者は、研究に登録されなかった（値が治験責任医師によって臨床的に重要でないとして分類された場合、患者は研究に考慮されたとあろう）。無作為化後、検査値がそれらの正常範囲外であったかどうかを治験責任医師に通知した。この場合、治験責任医師は、臨床的に適切な経過観察処置を実施する必要がある。

【0208】

安全性検査室試験：安全性パラメータを、スクリーニング（来院1または来院1.1）、無作為化の来院（来院2；0日目）、来院3（120日目；約4ヶ月）、および最後の来院を含む他のすべての経過観察来院で、認定臨床研究所によって分析した。安全性検査室試験には以下が含まれる：

RBC、ヘモグロビン（Hgb）、ヘマトクリット（Hct）、白血球計数（WBC）、白血球細胞分類、および血小板計数を含む全血球計数（CBC）の血液学；ならびに

総タンパク質、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT/SGPT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST/SGOT）、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、およ

10

20

30

40

50

びHbA1cを含む生化学パネル。

【0209】

各検査結果は、検査が提供する正常範囲に従って、各来院時に低い(L)、正常(N)、および高い(H)に分類された。ベースラインからのシフトは、各ベースライン後の来院および全体的なベースライン後の来院に対して表した。ベースライン後の患者の来院で試験パラメータの複数の測定値が利用可能であった場合、最も極端な値がシフト表に含まれた。ベースラインから全体的なベースライン後の来院へのシフトでは、すべての来院(予定されなかった測定値を含む)からの値が含まれた。化学シフト表には、空腹時脂質パラメータが含まれた。継続的な脂質値を、有効性分析の一部として表した。

【0210】

空腹時脂質プロファイル：空腹時脂質パネル：TG、TC、LDL-C、HDL-C、非HDL-C、およびVLDL-C。すべての来院で、LDL-Cをフリーデヴァルト方程式を使用して計算した。来院1および来院1.1では、同じ来院時にTG > 400 mg/dL (4.52 mmol/L)の場合、直接LDL-Cを使用した。これらのLDL-C値を、LDL-C選択基準(無作為化のためのLDL-C適格性測定)の評価、およびLDL-Cが目標に達していない場合のスタチン療法の变化の評価に使用した。残りのすべての来院(来院2および来院4を除く)で、LDL-Cを、直接LDLコレステロールによって、または同じ来院でTG > 400 mg/dL (4.52 mmol/L)の場合は分取超遠心分離によって測定した。加えて、TGレベルに関係なく、来院2(0ヶ月の経過観察、ベースライン)および来院4(12ヶ月の経過観察)で、LDL-Cを分取超遠心分離によって測定した。これらの分取超遠心LDL-C測定値を、ベースラインからの変化パーセントの計算(1年対ベースライン)を含む統計分析で使用した。ホプキンスLDL-Cを、各来院につき計算した。

【0211】

遺伝子検査：空腹時血液試料を、治験依頼者の裁量で将来の遺伝子検査のために保存した。この試験の詳細は後日決定した。この試料は、地域の規制により遺伝子試料の収集または国外への発送が禁止されているか、患者が同意していない場合があるため、任意選択のものであった。遺伝子検査に関する研究では、医薬品および医療などのそれらの治療を含めて、遺伝子と特定の疾患との関連性を探った。血液試料を、通常のプロトコルが必要な試験室を備える研究センターで収集した。遺伝子検査用の試料を含む各患者のチューブを、患者番号のみで標識した。研究所では、相互参照用に対象コード識別一覧を維持した。患者番号には、いかなる識別可能な情報(患者のイニシャル、生年月日など)も含まれなかった。分析されていない試料は、研究終了後最大2年間の間、治験依頼者によって凍結保存され、その時点で試料を破棄した。試料が試験された場合、結果は患者、両親、親戚、または主治医に報告されず、患者の医療記録には記録されなかった。この試料に関して、研究所または患者との経過観察の連絡はなかった。対象は、試料が得られた後でも、分析までいつでも遺伝子検査への同意を取り消すことができた。対象は、研究の遺伝子検査の部分に対する同意を取り消すことを書面で研究所に通知することができ、それは研究所により対象表に文書化され、ならびにCRFにも記録された。実験室には、試料を引っ張ってそれを破棄するように通知した。潜在的な遺伝的バイオアッセイが行われていてもよく、ゲノムワイド関連解析(GWAS)と同じくらい広範であるか、または単一の遺伝子標的アプローチと同じくらい限られていてもよい；潜在的な標的遺伝子には、これらに限定されないが、APOC3、APOA5、CETP、LPL、PCSK9、TNF、TNF、ALOX5、COX2、FABP遺伝子、ハプトグロビン1、およびハプトグロビン2をコードする遺伝子が含まれる。

【0212】

バイオマーカーアッセイ：バイオマーカーアッセイは、hsCRP、アポB、およびhsTnTを含んだ。

【0213】

追加の検査室試験：追加の検査室試験を行い、以下を含んだ。

10

20

30

40

50

予定通りの処置で、列挙される特定の来院で、妊娠の可能性がある女性に尿妊娠検査を実施した（表 1）。尿妊娠検査を、市販の検査キットを利用する研究施設、または認定臨床検査室で行った。

保管用空腹時血液試料（10 mL）。この試料を、地域の規制により許可されている国の施設、および I R B または I E C によって承認された施設でのみ収集した。保管する試料からの血漿を、2つの別個の等分量で凍結保存し、治験依頼者の裁量でプロトコルに記載された繰り返し分析を行うため、または心臓血管の健康に関連する他の試験を行うために使用した。

これらに限定されないが、アポ A 1、アポ C 3、アポ E、N M R 脂質プロファイル（粒子サイズおよび数）、酸化 L D L、L p (a)、L p - P L A 2、血清脂肪酸濃度、およびガンマ - グルタミルトランスフェラーゼ（G G T）を含む、潜在的な非遺伝的バイオアッセイを行い。

10

【0214】

検査結果の盲検化：試験の二重盲検期間中のすべての有効性検査結果は、アッセイを実施する検査室の担当者を除いて、患者、治験責任医師、薬剤師、および研究施設の他の補助職員、治験依頼者の担当者および被指名者、組織の研究管理者および担当者、ならびに研究を管理および/または支持する供給業者には知らせなかった。患者の安全を確保するために、h s T n T 値を施設に報告した。

【0215】

重要な臨床検査値のフラグ付け：重要な臨床検査値は、患者への危害の可能性を回避するために医学的介入を必要とする可能性のある値である。重要な臨床検査値は研究用の検査室用マニュアルで定義されており、研究施設には、研究施設に提供された検査室レポートの特別な注釈（フラグ）によって、重要な臨床検査値（非常に高いまたは非常に低い）の発生を通知した。研究の二重盲検期間中の有効性評価項目の一部であった臨床検査値は、研究施設に提供されなかったが、患者の試料の T G 値が $> 1000 \text{ mg/dL}$ （11.29 mmol/L）（非常に高い T G 値）または患者の試料の L D L - C 値が $> 130 \text{ mg/dL}$ （3.37 mmol/L）（非常に高い L D L - C 値）であった場合、施設に通知した。これらの非常に高い値を、7日以内の繰り返し測定（新たな空腹時血液試料）によって確認した。 $> 2000 \text{ mg/dL}$ （22.58 mmol/L）の T G 値にもフラグが付けられたため、適切な医学的処置を治験責任医師によって可能な限り早く行うことができた。

20

30

【0216】

T G 値が非常に高いことが確認された場合、患者は治験薬を中止し、選択肢を用いて研究に残ることができた。治験責任医師は、患者が治験薬を中止した後に承認された T G 低下薬剤の使用を含めた、各患者に最適な臨床判断を行った。L D L - C 値が非常に高いことが確認された場合、治験責任医師は、以下を含んだ適切な医療処置を講じる必要があった：治療ライフスタイルの変化（食事および身体活動を含む）の補強/強化、現在のスタチン療法の用量の増加、エゼチミブの追加、または L D L - C を低下させるより強力なスタチンの処方。治験責任医師は、各患者に最適な臨床判断を使用した。

【0217】

医療処置

病歴、外科歴、および家族歴：すべての病気およびアレルギーに関する家族歴および詳細、発症日、現在の状態、ならびに喫煙および飲酒の使用を含む病歴を、すべての患者で収集した。

40

【0218】

人口統計：すべての患者について、生年月日、人種、および性別を含む人口統計情報を収集した。

【0219】

バイタルサインおよび患者の測定値：バイタルサインには、収縮期血圧および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、ならびに体温が含まれた。血圧を標準化されたプロセスを使用して

50

測定した：

患者は床に足を平らにし、圧力計のカフの midpoint が心臓の高さになるように測定アームを支えた状態で 5 分間座った；ならびに

ゴム嚢を上腕動脈の中央にして、適切なサイズのカフを備えた水銀血圧計または自動血圧装置を使用した。

【 0 2 2 0 】

血圧を、圧力計の最も近い 2 mmHg マークまたは自動装置の最も近い整数に記録した。1 ~ 2 分後に血圧読み取りを繰り返し、2 番目の読み取り値を最も近い 2 mmHg マークに記録した。

【 0 2 2 1 】

表 7 A に示されるベースライン値分類およびベースライン後の評価項目値分類を測定し、表示した。潜在的に臨床的に重要な (PCS) バイタルサインの治療中に発生する値の定義を以下の表 7 B に定義する。

【 表 7 】

表 7A. バイタルサイン値分類

バイタルサイン	低い	正常	高い
収縮期血圧	≤90mmHg	>90mmHg~<160mmHg	≥160mmHg
拡張期血圧	≤50mmHg	>50mmHg~<100mmHg	≥100mmHg
脈拍	≤50 回/分	>50 回/分~<90 回/分	≥90 回/分

【 表 8 】

表 7B. 潜在的に臨床的に重要なバイタルサイン値の定義

バイタルサイン	PCS 低	PCS 高
収縮期血圧	≤90mmHg かつ ≥20mmHg の低減； ≤90mmHg； ≥20mmHg の低減；	≥160mmHg かつ ≥20mmHg の増大； ≥160mmHg； ≥20mmHg の増大
拡張期血圧	≤50mmHg かつ ≥10mmHg の低減； ≤50mmHg >10mmHg の低減	≥100mmHg かつ >10mmHg の増加； ≥100mmHg； 10mmHg の増加
脈拍	≤50 回/分かつ ≥15 回/分の低減； ≤50 回/分； ≥15 回/分の低減	≥90 回/分かつ ≥15 回/分の増大； ≥90 回/分； ≥15 回/分の増大

【 0 2 2 2 】

ベースライン後の PCS バイタルサイン値を有する患者の数 (%) を、治療群ごとに要約した。閾値基準を満たす患者の一覧を提供した。

【 0 2 2 3 】

身体検査：身体検査には、一般的な外観、皮膚、および特定の頭頸部、心臓、肺、腹部、四肢、ならびに神経筋の評価に関する原資料が含まれた。

【 0 2 2 4 】

身長、体重、および体格指数：身長および体重を測定した。体重の測定は、靴を脱いで膀胱を空にした状態で、室内着を着た患者で行った。

【 0 2 2 5 】

胸囲：胸囲を、次のように巻尺で測定した：腰の骨の上部から始めて、巻尺をへそと水平に迂回させた。巻尺がぴったりとしているが、皮膚を圧迫することなく、それが床と平行であることを確認する。患者は胸囲を測定している間、息を止めるべきではなかった。

【0226】

12誘導心電図（ECG）：ECG（標準12誘導）を毎年得た。研究所担当者は、各来院で同じ機器を使用して患者のECGを行うためのあらゆる試みを行った。ECGは、無症候性MIの検出のために研究所により再考察された。無症候性MIをイベント判定のために送った。無作為化後のすべてのECG（プロトコル指定およびその他）を、無症候性MIの評価のためにCECに送った。心拍数（bpm）、PR間隔（ミリ秒）、QRS間隔（ミリ秒）、QT間隔（ミリ秒）、およびQTc間隔（ミリ秒）を含んだ12誘導ECGパラメータを測定し、全体的な解釈および無症候性MI（はい/いいえ）を、スクリーニング（来院1）、無作為化の来院（来院2；0日目）、および研究の最後の来院を含む他のすべての経過観察来院で、すべての患者について要約した。

10

【0227】

いつでも治療中に発生するPCS高値を、ベースラインで定義されたPCS値以下の値から、あらゆるベースライン後測定でのPCS高値への変化として定義した。いつでも治療中に発生するPCSの低い値を、ベースラインでのより低いPCS値以上の値から、あらゆるベースライン後測定でのPCS低値への変化として定義した。表8に、PCS ECG値を提供する。

【表9】

表8. 潜在的に臨床的に重要なECG値の定義

ECGパラメータ	PCS低	PCS高
PR間隔	<120 ミリ秒	>120 ミリ秒およびベースラインからの>20 ミリ秒の増加
QRS間隔	N/A	>110 ミリ秒
QTc	N/A	>500 ミリ秒

20

【0228】

ベースライン後のPCS ECG値を有する患者の数（％）を、治療群ごとに表した。ECG値に潜在的に臨床的に重要な変化がある対象の一覧を含んだ。

【0229】

治療および処置

治療レジメン、投与量、および期間：適格な研究患者を、0日目に2つの治療群のうちの1つに無作為に割り当てた。各グループの患者は、無作為化の個別の日付および表9による全体的な研究中止日に応じて、4g/日のAMR101またはプラセボのいずれかを最大6.5年間受けた。試験薬の1日用量は、2個のカプセルを1日当たり2回服用した場合の1日当たり4個のカプセルであった（2個のカプセルを1日2回与えた）。

30

【表10】

表9. 治療期間中の投与予定

治療群	1日用量	1日当たりのカプセルの数
1	4g	1000mg AMR101の4個のカプセル
2	プラセボ	一致するプラセボの4個のカプセル

40

【0230】

患者には、食物と一緒に（すなわち、朝食および夕食と一緒にまたはその終わりに）試験薬を服用するように指示した。患者が研究来院を予定された日に、すべての空腹時血液試料の収集に続いて、試験薬の1日用量を、施設によって提供された食物と一緒に施設の担当者によって投与した。この研究の目的のために、断食は、少なくとも10時間、水（およびあらゆる必須の薬剤）を除いて、口からは何も入れないとして定義した。治療の割り当て

50

【0231】

識別番号：各施設で各患者に固有の患者識別番号（患者番号）が設定した。患者番号を、研究全体を通じて患者を特定するために使用し、すべて文書に入力した。患者が治療を受けるのに適格でなかった場合、または患者が研究を中止した場合、患者番号を別の患者に再度割り当てることはできなかった。患者番号を、無作為化の予定に従って、2つの治療群のうちの1つに患者を割り当てるために使用した。

【0232】

薬剤の無作為化：選択基準のすべてを満たし、かつ除外基準のいずれも満たさない適格な患者のみを無作為化し、来院2（0日目）から試験薬を受けた。適格な研究患者を、2つの治療群のうちの1つに無作為に割り当てた。参加者を、CVリスク分類、エゼチミブの使用、および地理的領域（西洋、東ヨーロッパ、およびアジア太平洋諸国）によって層別化した。無作為化された患者の約70%は、確立されたCVDを有する患者を含むCVリスク分類1であり、無作為化された患者の約30%は、糖尿病および少なくとも1つの追加のリスク因子を有するが確立されたCVDは有さない患者を含むCVリスク分類2であった。CVリスク分類の患者の登録は、そのリスク分類の計画された患者数が達成されたときに中止した。

【0233】

緊急非盲検化：緊急時に、患者の治療割り当ての知識が患者の臨床管理または福祉に不可欠であった場合、試験責任医師は非盲検化のために患者の治療割り当てを要求することができた。患者の個別の治療割り当てを非盲検化する前に、試験責任医師は、試験薬の投与に対する有害イベントの関係を評価した（はいまたはいいえ）。盲検が何らかの理由で破られた場合、試験責任医師は、適切な症例報告書（CRF）および原資料の盲検を破った日付および理由を記録した。

【0234】

コンプライアンス管理：明確な禁忌が生じない限り、試験期間中、患者には試験薬によるそれらの治療レジメンを遵守することを強く奨励した。治療のあらゆる中断は、可能な場合、短時間（例えば、< 4週間）であり、有害イベントなどの臨床的に示された理由のみであった。中止は可能な限り勧められなかった。いかなる中止も、説得力のある臨床的理由に基づいていた。すべての患者について、各予定された来院時に、試験薬治療レジメンへのコンプライアンスの評価を得た。試験薬を、研究に必要な量を超える量で調剤した。患者には、次の来院時にすべての未使用の試験薬をも返却するように指示した。試験薬レジメンへのコンプライアンスは、未使用のカプセルを計数することにより、各来院時に評価した。矛盾を評価し、コンプライアンスを評価するために各患者と話し合った。コンプライアンスが不十分であった場合、患者を投与レジメンへのコンプライアンスの重要性についてカウンセリングした。研究の終わりに、最終的な試験薬のコンプライアンスを、未使用のカプセル計数によって決定した。

【0235】

研究の制限

治療/経過観察期間中の併用薬：研究期間中に投与された任意の薬剤は、併用薬CRFに文書化した。患者はスクリーニング前の90日以内にあらゆる試験薬も服用していなかった。この研究に参加している間、患者は任意の他の試験薬試験に参加できなかった。ODIS患者の説得力のある医学的理由を除いて、以下の非試験薬関連、非スタチン、脂質改変薬、および栄養補助剤、ならびに食品は、研究中（研究の来院1から最後の来院終了後まで）禁止した。

ナイアシン > 200 mg / 日；

フィブラート；

処方オメガ3脂肪酸薬；

オメガ3脂肪酸を含む栄養補助食品（例えば、亜麻仁、魚、オキアミ、または藻類油）；

胆汁酸封鎖剤；

10

20

30

40

50

PCSK9阻害剤；
シクロホスファミド；および
全身レチノイド。

【0236】

これらの製品のうちのいずれかを研究の治療／経過観察期間中に使用した場合、それはODIS患者の説得力のある医学的理由のためであり、併用薬CRFに文書化されている。ODIS患者が治験薬の再開に同意した場合、除外された薬剤の使用を中止した。オメガ3脂肪酸が豊富な食物は、研究期間中、来院1の後は強く推奨されなかった（オランダまたはカナダにのみ適用されない。したがって、オランダおよびカナダのすべてのセンターはこの要求を無視した）。次の製品を許可した：スタチン、エゼチミブ、ならびにオメガ3脂肪酸を含有しないハーブ製品および栄養補助食品。

10

【0237】

スタチン：

有害イベントまたは有効性の欠如（LOE）のために医学的に変更する必要があるとみなされない限り、同じ用量で同じスタチンを研究終了まで継続した。LOEが決定因子であった場合、エゼチミブが現在の用量に追加されたことが好ましい；

研究中、いつでもブランド名のスタチンおよび同じスタチンのジェネリック版を切り替えることを許可した；

スタチンをエゼチミブありまたはなしで投与した；

FDAの推奨に基づき、シンバスタチン80mgを、12ヶ月以上この用量を服用して、かついかなる筋肉毒性も経験していない患者にのみ使用した。（次の参考文献を参照されたい：FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>))；ならびに

20

研究の治療／経過観察期間中のスタチンのタイプまたはスタチン用量の変更は、説得力のある医学的理由のためにのみ行い、CRFに文書化した。スタチン療法を研究全体を通して維持することは重要であり、スタチンの使用を中止することが医学的に強いられた稀な状況では、患者は研究に残り、メディカルモニターの承認を得て治験薬を服用することができた。そのような条件下では、スタチン療法の再開を医学的に適切な時／場合に試みた。

30

研究中にLDL-Cのレベルが130mg/dL(3.37mmol/L)を超えた場合（最初の測定および少なくとも1週間後の2回目の測定により確認された場合）、治験責任医師は、現在のスタチン療法の用量を増大させるか、またはLDL-Cを低下させるためにエゼチミブを追加した。治験責任医師は、各患者に最適な臨床判断を使用した。

【0238】

LDL-C救済：研究中にLDL-Cのレベルが130mg/dL(3.37mmol/L)を超えた場合（最初の測定および少なくとも1週間後の2回目の測定により確認された場合）、治験責任医師は、現在のスタチン療法の用量を増加させるか、またはLDL-Cを低下させるためにエゼチミブを追加した。治験責任医師は、各患者に最適な臨床判断を使用した。

40

【0239】

エチルEPAおよび経口避妊薬の相互作用の可能性に関するデータは利用可能ではなかった。エチルEPAを含むオメガ3脂肪酸が経口避妊薬の有効性を低下させることを示唆する報告はなかった。

【0240】

スクリーニングの前に 28日間、安定した用量でない場合に除外された薬剤は、医学

50

的に保証された場合に無作為化後に開始することができた（すなわち、タモキシフェン、エストロゲン、プロゲステロン、甲状腺ホルモン療法、全身性コルチコステロイド、および HIV プロテアーゼ阻害剤）。

【0241】

患者の制限：スクリーニング来院から開始して、すべての患者には、過度のアルコール消費を控え、医師の推奨する食事に従い、研究期間中それを維持するように指示した。過剰なアルコール消費は、平均で1日当たり2単位のアルコール、または任意の1時間以内に男性の場合5単位以上、もしくは女性の場合4単位以上の飲酒である（一時的な過剰な飲酒または過度飲酒）。アルコールの1単位は、12オンス（350 mL）のビール、5オンス（150 mL）のワイン、または1.5オンス（45 mL）の飲酒用80プルーフアルコールと定義する。

10

【0242】

治験薬

臨床試験材料：以下の臨床材料は治験依頼者から供給された。

AMR101 1000 mg カプセル

プラセボカプセル（AMR 101 1 g カプセルに適合）

【0243】

治験依頼者は、研究の完了を可能にするのに十分な量の AMR101 1000 mg カプセルおよびプラセボカプセルを提供した。供給された薬剤のロット番号を、最終研究報告に記録した。すべての薬剤供給の受け取りおよび調剤を示す記録を維持した。研究の終わりに、あらゆる未使用の治験薬を破壊した。

20

【0244】

薬学的製剤：AMR101 1000 mg およびプラセボカプセル（パラフィン）を、液体で満たされた長方形のゼラチンカプセルで提供した。各カプセルを透明な液体（無色から淡黄色）で満たした。カプセルは約25.5 mmの長さであり、直径は約9.5 mmであった。

【0245】

標識およびパッケージング：研究用薬剤を高密度ポリエチレンボトルにパッケージした。標識およびパッケージングを、GMPガイドラインおよび該当するすべての国固有の要件に従って行った。無作為化の予定に基づいて、各患者のボトルに番号付けした。IWR または研究の治験依頼者の被指名者によって割り当てられた患者の無作為化番号（IWR システムが使用されなかった場合）は、ボトルの番号に対応する。各患者のボトル番号を、研究のために電子的データ収集（EDC）システムに記録した。

30

【0246】

調剤処置および保管条件

調剤処置：来院2（0日目）では、無作為化の予定により決定されたそれらの治療群に従って、患者に治験薬を割り当てた。治療群に割り当てられると、患者は治験薬を受け取った。各来院で、患者は以前に調剤された未使用の薬剤供給を持ち込んだ。各患者に割り当てられた薬剤供給から、患者が研究施設にいる間に施設の担当者が薬剤を投与した。治験薬の予定外の交換が必要であった場合、治験責任医師または被指名者は、研究のために IWR システムまたは治験依頼者の被指名者（IWR システムが使用されていない場合）に連絡した。治療期間の最後の来院中に、患者は未使用の薬剤供給を施設の担当者に持ち込み、未使用のカプセル計数によって最終的な治験薬コンプライアンスを計算した。

40

【0247】

保管条件：研究施設では、治験薬を室温（20 ~ 25 ）、68 °F ~ 77 °F で保管した。保管温度は59 °F（15 ）より下または86 °F（30 ）より上を超えず、薬剤を元のパッケージで保管した。治験薬を薬局または施設された安全な保管施設に保管し、治験責任医師により薬剤を調剤することを許可された個人のみがアクセス可能である。治験責任医師または被指名者は、正確な調剤記録を保持した。研究の終わりに、研究施設の担当者はすべての使用済みおよび未使用の治験薬の責任を負った。あらゆる未使用

50

の治験薬を破棄した。治験責任医師は、研究に参加している患者以外の任意の患者に治験薬を配布しないことに同意した。

【0248】

有効性評価

変動および処置の仕様：主要評価項目ならびに副次および三次評価項目の大部分は、CVDおよび死亡率に関連する臨床イベントに基づいていた。無作為化と研究終了日（含む）との間に発生するすべてのイベントを記録した。最終分析には、判定されたイベントのみが含まれた。

【0249】

主要有効性評価項目：主要有効性評価項目は、無作為化から、次の臨床イベント：CV死；非致死性MI（無症候性MIを含む；ECGを無症候性MIの検出のために毎年行った）；非致死性脳卒中；冠動脈血行再建；および侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症の複合の第1の発生までの時間であった。研究の経過観察期間中にこれらの主要血管有害イベントのうちのいずれかの第1の発生は、発生率に含まれた。

【0250】

副次有効性評価項目：主要な副次有効性評価項目は、無作為化から、CV死、非致死性MI（無症候性MIを含む）、または非致死性脳卒中の複合の第1の発生までの時間であった。他の副次有効性評価項目は、無作為化から、次のように個別または複合評価項目の第1の発生までの時間であった（列挙される順に試験される）。

CV死または非致死性MI（無症候性MIを含む）の複合；

致死性または非致死性MI（無症候性MIを含む）；

緊急または救急の分類の複合を表した非選択的冠動脈血行再建；

CV死；

侵襲的または非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、緊急入院を必要とする不安定狭心症；

致死性および非致死性脳卒中；

総死亡率、非致死性MI（無症候性MIを含む）、もしくは非致死性脳卒中の複合；ならびに/または

総死亡率。

【0251】

単一のイベントをカウントする副次評価項目について、無作為化から、このタイプのイベントの第1の発生までの時間を各患者についてカウントした。2タイプ以上のイベントの複合であった副次有効性評価項目について、無作為化から、複合に含まれるイベントのタイプのうちのいずれかの第1の発生までの時間を各患者についてカウントした。

【0252】

三次有効性評価項目：以下の三次有効性評価項目を、有効性および安全性の分析を補助するものとして評価した。該当する場合、および特に明記されていない限り、無作為化から、個別または複合評価項目の第1の発生までの時間として次のように評価項目分析を行った。

無作為化から、CV死、非致死性MI（無症候性MIを含む）、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、または侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症として定義される第1およびすべての再発主要CVイベントの発生までの時間として定義される総CVイベント分析；

ベースラインで真性糖尿病を有する患者のサブセットにおける主要複合評価項目；

すべての女性およびアジア系、ヒスパニック系、またはラテン系の男性の胸囲カットポイントが35インチ（88cm）、ならびに他のすべての男性については40インチ（102cm）で具体的に設定された、ベースラインで代謝症候群を有する患者のサブセットにおける主要複合評価項目；

ベースラインでグルコース代謝障害を有する患者のサブセットにおける主要複合評

10

20

30

40

50

価項目（来院2の100～125mg/dLのFBG）；

ベースラインでグルコース代謝障害を有する患者のサブセットにおける重要副次複合評価項目（来院2の100～125mg/dLのFBG）；

CV死、非致死性MI（無症候性MIを含む）、非致死性脳卒中、24時間の入院を必要とする心不整脈、または心停止の複合；

CV死、非致死性MI（無症候性MIを含む）、非選択的冠動脈血行再建（緊急または救急の分類として定義される）、または侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症の複合；

CV死、非致死性MI（無症候性MIを含む）、非選択的冠動脈血行再建（緊急または救急の分類として定義される）、侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判断され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症、非致死性脳卒中、または血管形成術、バイパス手術、もしくは動脈瘤修復などの介入を必要とするPVDの複合；

10

CV死、非致死性MI（無症状MIを含む）、非選択的冠血行再建（緊急または救急の分類として定義される）、侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症、介入を必要とするPVD、または24時間の入院を必要とする不整脈の複合；

新たなCHF；

入院の主な原因としての新たなCHF；

一過性虚血性発作（TIA）；

PVDによる切断；

頸動脈血行再建；

緊急、救急、選択的、または救済の複合として定義されるすべての冠動脈血行再建

20

緊急冠動脈血行再建；

救急冠動脈血行再建；

選択的冠動脈血行再建；

救済冠動脈血行再建；

24時間の入院を必要とする心不整脈

心停止；

虚血性脳卒中；

出血性脳卒中；

ベースライン前に脳卒中歴を有する患者のサブセットにおける致死性または非致死性脳卒中；

治療/経過観察期間中に新たに診断された2型糖尿病として定義される、新規発症糖尿病；

治療/経過観察期間中に新たに診断された収縮期血圧140mmHgまたは拡張期血圧90mmHgとして定義される、新規発症高血圧；

空腹時TG、TC、LDL-C、HDL-C、非HDL-C、VLDL-C、アポB、hsCRP（hsCRPおよび $\log[\text{hsCRP}]$ ）、hsTnT、およびRLP-C（標準脂質から推定される）パネル、 $\text{RLP-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{LDL-C}$ [Varbo 2014]（ITT推定値に基づく）；

40

ベースラインバイオマーカー値と主要および重要副次複合評価項目内の治療効果との間の関係の評価；

各マーカーに対するAMR101の効果の評価；ならびに

ベースライン後のバイオマーカー値（例えば、4ヶ月または1年で）を共変量として含めることにより、ベースライン後のバイオマーカー値と主要および主要な副次複合評価項目内の治療効果との間の関係の評価。

体重の変化；および

胸囲の変化。

50

【0253】

該当する場合、および特に指定のない限り、単一のイベントをカウントする三次評価項目について、無作為化から、このタイプのイベントの第1の発生までの時間を各患者においてカウントした同様に、該当する場合、および特に指定のない限り、2つ以上のタイプのイベントの複合であった三次評価項目について、無作為化から、複合に含まれるイベントのタイプの第1の発生までの時間を各患者においてカウントした。

【0254】

主要有効性評価項目について、他の感度、支持的、および探索的分析、すなわち、薬物の永久的な中止後最大0日および30日の主要イベントの発症を含んだ治療中の分析を実施した。

【0255】

臨床評価項目委員会によって肯定的に判定された以下の臨床イベントを、ITT治療対象（ITT）集団の三次評価項目として分析した。

- 総死亡率またはうっ血性心不全（CHF）の複合；
- CV死または新たなCHFの複合；
- 心臓突然死；
- 末梢動脈疾患（PAD）；および
- 心房細動、または心房粗動。

【0256】

上記の三次評価項目を、主要評価項目と同様に分析した。

【0257】

加えて、ITT集団の三次評価項目として以下を分析した。

治療中の高感度C反応性タンパク質（hsCRP）と重要副次評価項目との間の関係；ならびに

治療中の血清エイコサペンタエン酸（EPA）と主要および重要副次評価項目との関係。

【0258】

治療中のhsCRPと主要および主要な副次評価項目との関係を評価するために、サブグループ分析を、ベースラインおよび2年での2mg/dL以上または2mg/dL未満の値に従ってグループ化された患者のITT集団について行われるように、実施した。治療中の血清EPAと主要および主要な副次評価項目との関係を評価するために、 Kaplan-Meier（KM）曲線を、1年目のそれらの値に基づいて三分位値にグループ化されたAMR101治療患者に対して生成し、プラセボ治療患者と比較した。

【0259】

安全性評価

変数および処置の仕様：安全性評価には、有害イベント、臨床検査値（化学、血液学）、12誘導ECG、バイタルサイン（収縮期血圧および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、ならびに体温）、体重、胸囲、および表1の研究処置による身体検査が含まれた。完全な病歴、外科歴、および家族歴を来院1で完了した。すべての検査室試験結果を、それらの臨床的重要性に関して治験責任医師により評価した。治験担当医師が臨床的に重要であるとみなした身体検査または臨床検査値でのあらゆる観察を、有害イベントとみなした。

【0260】

有害イベント：有害イベントは、調査中の薬剤と必ずしも因果関係があるとは限らない、任意の有害な医学的イベントとして定義される。したがって、有害イベントは、治験薬製品に関連するかどうかに関係なく、治験薬製品の使用に一時的に関連する任意の好ましくないおよび/もしくは意図しない兆候（異常な検査所見を含む）、症状、または疾患であり得る。観察されたもしくは自発的な問題、苦情、または症状を含むすべての有害イベントを、適切なCRFに記録した。各有害イベントを、期間、強度、および治験薬または他の要因との因果関係について評価した。

【0261】

10

20

30

40

50

臨床検査室試験変数を含んだ有害イベントを、インフォームドコンセントの時点から研究参加が完了するまで監視した。患者には、患者が経験したあらゆる有害イベントを治験責任医師に報告するように指示した。来院2から開始して、治験責任医師は、各来院で有害イベントを評価し、適切な有害イベントCRFにイベントを記録した。

【0262】

可能な限り、個別の関連する兆候および症状ではなく、特定の疾患および症候群を治験責任医師により特定し、CRFに記録した。しかしながら、観察または報告された兆候または症状が、治験責任医師によって特定の疾患または症候群の構成要素とみなされなかった場合は、それをCRFに別個の有害イベントとして記録した。

【0263】

患者がスクリーニングされた時に存在していたか、または悪化しなかったベースラインに存在していたあらゆる医学的状态を、有害イベントとして報告した。しかしながら、ベースラインに存在し、かつ研究中の任意の時点で重症度または深刻度が変化した医学的状态または兆候または症状を、有害イベントとして報告した。

【0264】

研究中に検出されたか、またはベースラインで存在し、著しく悪化した臨床的に重要な異常な検査所見または他の異常な評価を、有害イベントまたはSAEとして報告した。治験責任医師は、異常な検査所見、または他の異常な評価が臨床的に重要であるかどうかを決定することにおいて、それらの医学的および科学的判断を行った。

【0265】

治験責任医師は、各有害イベントの重症度（強度）を軽度、中程度、または重度であると評価し、また各有害イベントを、治験薬に対するその可能な関係について、「はい」または「いいえ」のカテゴリを使用して分類した。重症度を以下のように定義した。

軽度 - 通常は本来一過性であり、概して通常の活動に干渉しないイベント。

中程度 - 通常の活動に干渉するほど不快なイベント。

重度 - 仕事もしくは通常の活動をすることが不可能であるか、または仕事もしくは通常の日常活動を行うことが不可能であることを伴う、無能力化させるイベント。

【0266】

因果関係の評価：治験薬の投与に対する有害イベントの関係を、以下の定義に従って評価した。

いいえ（無関係、関連しない、関係なし） - 治験薬の投与から有害イベントの発生または悪化までの時間経過は、因果関係を除外し、別の原因（併用薬、療法、合併症など）が疑われる。

はい（関連あり、おそらく関連する、おそらく関係あり） - 治験薬の投与から有害イベントの発生または悪化までの時間経過は、因果関係と一致し、他の原因（併用薬、療法、合併症など）は特定され得ない。

【0267】

次の要因も考慮した。

治験薬投与からの時系列；

治験薬が与えられた後に発生したイベント。治験薬への曝露からイベントまでの時間の長さを、イベントの臨床的文脈で評価した；

根本的な、付随する、併発する疾患；

各報告を、治療中の疾患の自然史および経過、ならびに患者が経験した可能性のあるあらゆる他の疾患に照らして評価した；

併用薬；

患者が服用していた他の薬剤または患者が受け取った治療を調べて、それらのいずれかが問題のイベントを引き起こした可能性があるか否かを決定した；

この分類の治験薬の既知の反応パターン；

臨床および/または前臨床データは、特定の反応がクラス効果である可能性が高いか否かを示していた場合がある；

10

20

30

40

50

身体的および/または精神的ストレスへの曝露；

ストレスへの曝露は患者に有害な変化を誘発し、イベントについて論理的でより十分な説明を提供し得る；

治験薬の薬理学および薬物動態学；ならびに

治験薬の既知の薬理学的特性（吸収、分布、代謝、および排泄）を考慮した。

【0268】

予期せぬ有害イベント：予期せぬ有害イベントは、以前に報告されていないか、または性質、深刻度、重症度、もしくは結果が現在の治験責任医師の概要書と一致していない有害イベントである。

【0269】

深刻な有害イベント：深刻な有害イベント（SAE）は、以下の基準のうちのいずれかを満たす有害イベントとして定義される。

死に至る；

「深刻な」の定義における「生命を脅かす」という用語は、イベント時に患者が死亡のリスクがあったイベントを指す。それがより重篤な場合には、仮に死亡を引き起こしたかもしれないイベントを指さない；

入院または既存入院の延長を必要とする。一般に、ベースラインから悪化しなかった既存の状態の治療のための入院は、有害イベントとはみなされず、SAEとして報告しなかった；

障害/無能力をもたらす；

先天性異常/先天性欠損である；および

重要な医学的イベントである。死亡をもたらし得るか、致命的であり得るか、または入院を必要としない場合がある重要な医学的イベントは、適切な医学的判断に基づいて、患者を危険にさらし、上に列挙された結果のうちの1つを予防するために医学的または外科的介入を必要とした可能性がある場合、SAEとみなした。そのような医学的イベントの例には、緊急治療室または自宅での集中治療を必要とするアレルギー性気管支けいれん、入院患者の入院をもたらさなかった血液疾患もしくはけいれん、または薬物依存症の発症が含まれる。

【0270】

この研究の設計により、評価項目のイベントであったSAEを、評価項目決定のためのみ記録し、SAEとして捕捉しなかった。その意図は、IRBがこれらを報告することを要求しない限り、評価項目のイベントをSAEとしてIRBに報告することであった。治験責任医師は、この計画についてそれらの機関/IRBに具体的に通知し、評価項目のイベントを報告してほしいかどうかを確認した。米国FDAとの合意により、これらの評価項目もまたSAEとして米国FDAに報告しなかったが、むしろ、それらは評価項目のイベントとして報告された。イベントがイベントの基準を満たしていないと判定された場合、判定に続いて、イベントをその日を0日目として開始するSAEとして評価した。

【0271】

特に注目すべき有害イベント：出血関連有害イベント、グルコースコントロール（空腹時血中グルコースおよびHbA1c）、および肝障害の指標（例えば、 $> 3 \times \text{ULN}$ のALTまたはASTの増加、 $2 \times \text{ULN}$ の総ビリルビンの増加）を別個に要約し、治療群間で比較した。

【0272】

深刻な有害イベント報告 - 治験責任医師の処置

最初の報告：インフォームドコンセントの時点から治験薬の最後の投与後28日までに発生したすべてのSAEを、発生認識から24時間以内に治験依頼者または被指名者に報告した（これは、前述の深刻な基準のうちのいずれかを満たす任意の有害イベントを指す）。治験責任医師が28日間の経過観察期間後に発生した治験薬に関連するとみなしたSAEもまた、治験依頼者または被指名者に報告した。治験責任医師は、現地の要件に従って、SAEの報告を施設内審査委員会（IRB）または独立倫理委員会（IEC）に提

10

20

30

40

50

出する必要があった。同じ治験薬（IMP）を使用する研究に関与したすべての治験責任医師は、必要な場合、それらのローカルIRBへの以降の提出のために、あらゆる疑わしい予期せぬ深刻な有害反応（SUSAR）の報告を受け取った。治験責任医師に送られたすべての報告を盲検化した。加えて、規制当局には、特定の規制管轄区域の規制および法律の要件に従ってSAEについて通知した。

【0273】

経過観察報告書：治験責任医師は、SAEが鎮静するまで、または状態が本質的に慢性的になり、安定した状態（持続的な障害の場合）になるまで、または患者が死亡するまで、患者を経過観察した。経過観察情報の受け取りから24時間以内に、治験責任医師は、研究のためにEDCシステムのSAEフォームを電子的に更新し、任意の補足文書（例えば、検査室試験報告書、患者の退院の要約、または検死報告書）を治験依頼者または被指名者にファックスまたは電子メールを介して提出した。

10

【0274】

治験依頼者による報告：IRBおよびIECには、地域の要件に従ってSUSARについて通知した。必要な場合、報告目的で症例を非盲検化した。

【0275】

臨床試験中の子宮内曝露：研究中に患者が妊娠した場合、治験責任医師は、通知を受けてから24時間以内に妊娠を治験依頼者または被指名者に報告した。その後、治験依頼者または被指名者は、完了させるために子宮内曝露フォームを治験責任医師に転送した。妊娠が完了するまで患者を治験責任医師により追跡した。妊娠が予定日より前に何らかの理由で終了した場合、治験責任医師は治験依頼者または被指名者に通知した。妊娠の完了時に、治験責任医師は妊娠の結果を文書化した。妊娠の結果がSAEとしての即時分類の基準（すなわち、分娩後合併症、自然流産、死産、新生児死、または先天性異常）を満たした場合、治験責任医師はSAEを報告するための手順に従った。

20

【0276】

治療の中止 / 患者の離脱

患者はいつでもどのような理由でも研究を離脱することができた。治験薬の投与もまた、治験責任医師の裁量により、いつでも中止することができた。いずれの場合も、治療を中止したが、研究には残った対象（すなわち、ODIS患者）では、有効性および安全性の経過観察を継続した。

30

【0277】

治験薬の早期中止の理由：治験薬の中止は可能な限り回避したが、次の理由のうちいずれかで行われた場合がある。

何らかの理由により、患者が同意を取り消した、または研究の早期中止を要求した。患者には、治験薬をこれ以上服用しないことを選択した場合でも、全体の研究期間中、研究に参加し続けることを奨励した。

治験責任医師の裁量により、深刻または深刻ではない、臨床または検査有害イベントの発生。有害イベントまたは検査異常のために患者が中止された場合、治験依頼者または被指名者に通知した。明確な禁忌が生じない限り、試験期間中、患者には治験薬による治療レジメンを遵守することを強く奨励することを推奨した。治療のあらゆる中断は、可能な場合、短時間（例えば、< 4週間）であり、有害イベントなどの臨床的に示された理由のみであった。以下を中止の理由とみなした。

40

ALT > 3 × ULN およびビリルビン > 1.5 × ULN ;

ALT > 5 × ULN ;

ALT > 3 × ULN および肝炎の出現もしくは悪化 ;

ALT > 3 × ULN が > 4週間持続 ; ならびに / または

ALT > 3 × ULN、および4週間毎週監視することができない

治験責任医師の意見では、研究を継続することにより、またはプロトコルの遵守を妨げることにより、患者をリスクにさらした任意の医学的状態または個人的状況 ;

治験依頼者が研究を中止した ;

50

以下の場合での治験施設の閉鎖：

別の治験施設が患者を収容できない、または

患者は別の治験施設に行くことができなかつたか、もしくは望まなかつた；および/または

TG値が非常に高い、すなわち、 $> 1000 \text{ mg/dL}$ (11.29 mmol/L)としてフラグが付けられ、7日以内に繰り返し測定(新たな空腹時血液試料)によって非常に高いことを確認した。この場合、患者は治験薬を中止することができ(ODISを維持する選択とともに)、他の脂質改変薬を(再度)開始してもよい。TG値が $> 2000 \text{ mg/dL}$ (22.58 mmol/L)であるとフラグが付けられた場合、適切な医学的処置を治験責任医師によって可能な限り早く行った。

10

【0278】

治験責任医師の判断による転帰イベントの発生は、治験薬中止の正当な理由とはみなされなかつた。治験薬による治療を早期に中止し、かつ同意を取り消さなかつた患者は、治験にとどまり、治験の終了まで監視された。30日間の治療中止後に研究を継続した患者を、研究中服薬中止(Off Drug In Study)(ODIS)として特徴付けた。ODIS患者には、患者が > 30 日間治験薬を服用していない場合は、中間来院のために研究施設に戻るよう求めた。この来院時の処置は、来院5の処置と一致してした。禁忌でない場合、患者はまた、ODISとして特徴付けられた任意の時点で治験薬を再開することもできた。治験薬を中止した患者(例えば、薬剤に関連したかまたはしていない可能性のあるAEにより)については、臨床的に適切な限りすぐに、短期間の治療中断後に再チャレンジ(治験薬の再開)が行われた可能性があり、これにより、治験薬の原因となる役割を確認または除外し、適切な場合患者を研究および治験薬で継続させることを可能にした。治験薬の中止または中断の理由をCRFに記録した。

20

【0279】

治験薬の早期中止後の経過観察/経過観察の喪失

治験薬を時期尚早に中止した患者は入れ替えられなかつた。無作為化されたすべての患者を、治験薬が時期尚早に中止されたかどうかにかかわらず、研究終了日または死亡まで経過観察した。治験薬の早期中止後に発生したあらゆるイベントを、治験終了日まで記録した。患者の医学的状态を追跡するために、特に患者が研究を中止した場合、治験責任医師には、患者のプライマリケア開業医(医師またはあらゆる他の医療提供者)から情報を得るよう奨励した。治験責任医師にはまた、試験の最後にそれらの患者に再度連絡を取り、少なくともそれらのバイタルステータスならびに主要評価項目に関するそれらの状態を得るために、可能な限り多くのことを試みるように要求し、したがって、有効性評価の経過観察の喪失を回避した。患者が経過観察を喪失した場合、CRFを最後の来院または連絡まで完了した。

30

【0280】

統計

無作為化された集団：無作為化された集団には、インフォームドコンセントフォームに署名し、かつ来院2(0日目)で無作為化番号が割り当てられるすべての患者が含まれた。

40

【0281】

治療対象集団：ITT集団には、IRWS(自動ウェブ応答システム)を介して無作為化されたすべての患者が含まれた。すべての有効性分析をITT集団に対して行った。無作為化された治療に従って患者を分析した。

【0282】

変更された治療対象集団：変更された治療対象(mITT)集団には、無作為化後に調剤された治験薬を投与した無作為化されたすべての患者が含まれた。グループは無作為化治療に基づいて定義された。

【0283】

プロトコルごとの集団：プロトコルごと(PP)の集団には、いかなる主要なプロトコ

50

ルの逸脱もなく、治療中に 80% のコンプライアンスを有したすべての m I T T 患者が含まれた。P P 集団に含まれるには、療法の最短期間は 90 日であった。

【0284】

安全性集団：すべての安全性分析を、無作為化されたすべての患者として定義される安全性集団に基づいて行った。これは I T T 集団と同じであった。

【0285】

統計的方法：別個の統計的分析計画 (S A P) で詳細に説明されている適切な統計的方法を使用して、安全性および有効性の変数を分析した。研究の盲検化の前に S A P を最終決定した。

【0286】

患者の内訳および人口統計学的特性 / ベースライン特性：患者の数および百分率を、各治療群の以下の分類の各々について表にした：

スクリーニング済 (合計のみ) ；

再スクリーニングおよび再スクリーニングの理由 (合計のみ) ；

I T T 全体および層別化因子別 (C V リスク、エゼチミブの使用、および地理的領域) ；

m I T T 集団；全体および層別化因子別 (C V リスク、エゼチミブの使用、および地理的領域) ；

P P 集団；全体および層別化因子別 (C V リスク、エゼチミブの使用、および地理的領域) ；

安全性集団；

研究を完了した患者；

試験を早期に終了した患者および早期終了の主な理由；

主要評価項目イベントが確認される前に試験を早期に終了した患者；

全体の観察期間の間 (または死亡まで) に主要評価項目のすべての構成要素が確認された患者として定義される、完全な経過観察が行われた患者；ならびに

研究完了時に、治験薬が時期尚早に中止されたが、主な理由とともに研究期間内に継続した患者 (例えば、O D I S 患者)。

【0287】

治験薬による治療を中止した無作為化患者の場合、中止の主な理由を、治療群ごとに列挙し、要約した。年齢、性別、民族、人種、身長、体重、B M I、糖尿病、高血圧、代謝症候群、B M I による過体重 / 肥満 / 正常、ならびに糖尿病および肥満を含む人口統計学的特性およびベースライン特性を、I T T 集団の治療群ごとに記述統計学を使用して要約した。

【0288】

人口統計学的データおよびベースライン特性を、I T T および P P 集団の治療群間で比較した。人口統計学的特性およびベースライン特性の差異を、カイ 2 乗検定 (カテゴリ変数の場合) または t 検定 (連続変数の場合) を使用して試験した。使用された p 値は、主に 2 つのグループ間のバランスの評価として、説明的なものとみなした。年単位の年齢を、無作為化の日付 (来院 2) および生年月日を使用して計算した。

【0289】

治験薬の曝露およびコンプライアンス：治験薬の曝露を、各時点および全体の記述統計学を使用して、治療群ごとに要約した。全体的な治験薬のコンプライアンスを、次のように予定された投与期間に対して摂取されたと想定される用量の数として計算した。

コンプライアンス (%) = (調剤された合計のカプセル数 - 返却された合計のカプセル数) × 100

(最終投与日 - 最初の投与日 + 1) × 4 個のカプセル / 日

【数 1】

10

20

30

40

50

$$\text{準拠 (\%)} = \left(\frac{\text{調剤された合計のカプセル数} - \text{返却された合計のカプセル数}}{(\text{最終投与日} - \text{最初の投与日} + 1) \times 4 \text{個のカプセル} / \text{日}} \right) \times 100$$

【0290】

全体的なコンプライアンスパーセントを、ITTおよび変更されたITT集団の患者ごとに計算し、記述統計学を使用して治療群ごとに要約した。

【0291】

併用療法：併用薬/療法の逐語的用語は、データベースのロックの前に、世界保健機関薬物辞書および解剖学的治療化学分類システムの最新の利用可能バージョンを使用してコード化した。併用薬を服用している各治療群の患者の数および百分率を要約した。すべての非試験薬について、すべての逐語的説明およびコード化された用語を列挙した。

10

【0292】

有効性の分析：CVイベントを含む有効性評価項目の場合、最終的な統計分析には判定されたイベントのみが含まれた。

【0293】

要約統計量：ベースラインおよびベースライン後の測定値の要約統計量（n、平均、標準偏差、中央値、最小値、および最大値）、変化パーセント、またはベースラインからの変化を、分析されたすべての有効性変数の治療群ごとおよび来院ごとに表した。要約統計量には、治療群ごとおよび来院ごとのベースラインからの体重および体格指数の変化が含まれた。

20

【0294】

主要評価項目分析：2つの治療群（AMR101およびプラセボ）を比較するログランク検定を使用し、共変量として層別因子「CVリスクカテゴリ」、エゼチミブの使用、および地理的領域（西洋、東ヨーロッパ、およびアジア太平洋諸国）（各々登録時にIWRに記録される）を含めて、主要有効性評価項目の分析を行った。一次分析の両側アルファレベルは、Lan-DeMetsアルファ消費関数を使用して生成されたO'Brien-Fleming境界を使用したグループ逐次デザインに基づく中間分析を考慮して、0.05から低減された。層別化因子を含んだCox比例ハザードモデルからの治療群（AMR101対プラセボ）のハザード比（HR）もまた、関連する95%信頼区間（CI）とともに報告した。無作為化から主要有効性評価項目までの時間までの Kaplan-Meier 推定値をプロットした。

30

【0295】

複合評価項目の個別の構成要素の治療効果のサイズおよび方向、ならびに複合評価項目に対するそれらの相対的な寄与もまた決定した。試験薬を時期尚早に中止した患者の研究治療の中止後のデータを含む、CECによって肯定的に判定されたすべての観察データを、一次分析に含めた。研究の終了前に主要有効性イベントを経験しなかった患者、または先行の主要有効性イベントなしで研究を早期に取り消す患者は、それらの最後の来院/電話連絡の日に打ち切った。来院（現場または電話）間の最長の事前指定された間隔は90日であった。CVイベントの最大90日間の監視期間を考慮して、以前にCVイベントを有したことなく、最後の連絡から90日以内に非CV死を有した患者の主要評価項目を、死亡時に打ち切った。以前にCVイベントを有したことなく、最後の連絡から90日超後に非CV死を有した患者の主要評価項目を、最後の連絡時に打ち切った。

40

【0296】

一次分析では、すべての無症候性MIが無症候性MIを示す最初の追跡の日に発生したと想定し、二次（感度）分析では、すべての無症候性MIが最後の正常なECGの翌日に発生したと想定し、三次（感度）分析では、すべての無症候性MIが最後の正常なECGおよび新たなMIを含むECGの間の中点で発生したと想定した。因果的に「未決定」と判定されたすべての死は、一次分析のために「CV死」と判定されたものと組み合わせ

50

た。「不決定の死因」コホートを除外したC V死カテゴリの感度分析を行った。

【0297】

主要有効性分析を、ITT集団に対して行った。感度分析を、mITTおよびPP集団を使用して行った。感度分析として、治験薬を時期尚早に中止した患者を、薬剤中止の日に主要複合評価項目分析のために打ち切った。一次分析を、mITT集団に対してこの打ち切りルールを使用して繰り返した。補助分析として、重要な共変量を調整する治療効果を評価するために、主要評価項目として多変数の層別化Cox比例ハザードモデルを構築した。

【0298】

二次評価項目分析：主要な副次仮説を、一次分析が統計的に有意であった場合にのみ、確認プロセスの一部として試験した。副次有効性評価項目の分析では、タイプ1のエラーは、主要な評価項目から始めて、各評価項目を順番に試験することによって制御された。試験を、主要評価項目に使用されたものと一致する有意水準で行い、治療が有意に異ならなかった副次評価項目が見つかったときに中止した。すべての分析でP値を表したが、最初の有意ではない結果が得られた後、それらを記述的であるとみなした。副次評価項目の各々を、主要有効性評価項目について説明したのと同じ方法によって分析した。 Kaplan-Meier推定、無作為化で使用された層別化因子によって階層化されたログランク検定、および主要有効性評価項目に対して上で指定された層別化因子を含むCox比例ハザードモデルを、治療群ごとに要約した。C Vイベントの90日間の監視期間を考慮して、以前にC Vイベントを有したことなく、最後の連絡から90日以内に非C V死を有した患者の主要な副次評価項目を、死亡時に打ち切った。以前にC Vイベントを有したことなく、最後の連絡から90日超後に非C V死を有した患者の主要な副次評価項目を、最後の連絡時に打ち切った。各層別化因子によって層別化されたKaplan-Meier曲線を表した。これらの分析を、ITT集団に対して実施した。

10

20

【0299】

三次評価項目分析：イベントまでの時間の三次評価項目を、主要有効性評価項目について説明したのと同じ方法によって分析した。Kaplan-Meier推定、無作為化で使用された層別化因子によって階層化されたログランク検定、および主要有効性評価項目に対して指定されたCox比例ハザードモデルを、治療群ごとに要約した。C Vイベントの90日間の監視期間を考慮して、該当する場合、以前にC Vイベントを有したことなく、最後の連絡から90日以内に非C V死を有した患者の三次評価項目を、死亡時に打ち切った。該当する場合、以前にC Vイベントを有したことなく、最後の連絡から90日超後に非C V死を有した患者の三次評価項目を、最後の連絡時に打ち切った。層別化因子の各々によって層別化されたKaplan-Meier曲線を表した。

30

【0300】

空腹時脂質パネルを、スクリーニング（来院1または来院1.1）、無作為化来院（来院2；0日目）、来院3（120日目；約4ヶ月）、および最後の来院を含む他のすべての経過観察来院で試験した。ベースラインから1年までの変化について、この値が欠損していない限り、LDL-Cの分取超遠心分離測定を分析した。LDL-C分取超遠心分離値が欠損していた場合、別のLDL-C値を使用し、LDL-C直接測定から得られた値に優先順位付けし、その後、フリーデヴァルト計算によってLDL-Cを導出し（TG < 400 mg/dLの対象に対してのみ）、最後に、ホプキンス大学の研究者による公開された計算を使用してLDL-Cを導出した（Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA. 2013; 310: 2061-8.）。加えて、フリーデヴァルト法およびホプキンス法を利用したLDL-Cのベースラインから120日目までの変化を、来院2（0日目）および先行する来院1（または来院1.1）で得られたLDL-Cの算術

40

50

平均を使用して分析した。これらの値のうちの1つが欠損している場合、利用可能な単一のLDL-C値を使用した。ホプキンスによるLDL-Cを、各来院で計算した。

【0301】

無作為化の来院をベースラインとみなした。無作為化の来院からベースライン値が得られなかった場合、最新のスクリーニング値を使用した。脂質、リポタンパク質、および炎症マーカーの測定では、変化および変化パーセントを各来院で要約した。これらのバイオマーカーは典型的には、正規分布されないため、ベースラインからの変化パーセントの治療比較にはウィルコクソン順位和検定を使用し、中央値および四分位値を各治療群に提供した。治療群および95%CIの差の中央値は、ホッジス・レーマン法で推定した。加えて、シフト表を適切に生成した。

10

【0302】

追加の探索的分析として、ベースライン後のバイオマーカー値と主要および主要な副次評価項目の治療効果との間の関係を、Cox比例ハザードモデルにおいて時間依存性共変量としてバイオマーカー値（例えば、4ヶ月、または1年でなど）を追加することによって評価した。比例ハザード仮定の診断プロットを評価した。スクリーニング来院時、および研究の最後の来院を含むすべての経過観察来院時に、体重を測定した。無作為化の来院（来院2；0日目）、来院5（720日目）、および研究の最後の来院時に、胸囲を測定した。記述統計学は、ベースライン、ベースラインからの治療後の変化、およびベースラインからの変化パーセントについて、来院および治療群ごとに表した。繰り返された測定の分析方法を使用して、治療間のベースラインからの変化パーセントを比較した。

20

【0303】

この試験の事前に指定された追加の有効性評価項目および分析を以下に列挙する。これらの評価項目および分析は本質的に探索的であり、元の試験スキームには含まれなかった：

一次分析で行われるように、イベントまでの時間分析は、ITT集団の1年目および2年目のランドマークで実施した；

5構成要素のMACEに基づく再発性CVイベント分析（CV死、非致死性MI、非致死性脳卒中、入院を必要とする不安定狭心症、または冠動脈血行再建）では、負の二項モデル分析を使用して総CVイベントを行った；

治療薬の永久的な中止後0日および30日までに発症する主要イベントを含む、治療中感度分析を実施した；

30

一次分析で行われるような、ITT集団の重要副次評価項目の1年目および2年目のランドマークでのイベントまでの時間分析；

ITT集団の三次評価項目として積極的に判定された以下の臨床イベントの分析：

総死亡率、または新しいCHFの複合；

CV死または新たなCHFの複合；

心臓突然死；

末梢動脈疾患（PAD）；および

心房細動、または心房粗動。

ITT集団の三次評価項目としての以下の分析：

治療中のhsCRPと主要および重要副次評価項目との間の関係；ならびに

治療中の血清EPAと主要および重要副次評価項目との間の関係。

40

治療中のhsCRPと主要および重要副次評価項目との間の関係を評価するために、ベースラインおよび2年での（1）2mg/dL以上または（2）2mg/dL未満の値に従って群化された患者のITT集団について行われるサブグループ分析；

治療中の血清EPAと主要および重要副次評価項目との間の関係を評価するために、AMR101患者のカプランマイヤー曲線を、プラセボ患者と比較した1年目の値に基づいて三分位値に群化した；

サブグループ分析に以下を追加した：

ベースラインHbA1c値（<6.5%、6.5%）；

50

ベースライン P A D ; ならびに
 男性の場合 H D L - C 40 m g / d L、および女性の場合 50 m g / d L
 の、ベースライン T G 150 m g / d L。

【 0 3 0 4 】

以下の一覧は、この研究でも調査された一般的な臨床および科学コミュニティに特に関心のある、事前に指定された追加の探索的有効性分析を示す。

I T T 集団の非致死性心筋梗塞 (M I) (臨床症状および無症候性 M I 分類の両方を含む) ;

I T T 集団の主要および重要副次複合評価項目に対する時間加重 (または曲線下面積 [A U C]) E P A データの影響の評価 ;

発症が無作為化後 < 3 ヶ月の場合、選択的冠動脈血行再建を除外することによる、また I T T 集団の周術期 M I も除外することによる、主要および重要副次複合評価項目に対する感度分析 ;

主要および重要副次複合評価項目に対する 2 つの無症候性 M I (S M I) 感度分析 - I T T 集団 :

最終 E C G で確認されたかどうかにかかわらず、C E C E C G レビューアーによって特定されたすべての潜在的な S M I をカウントする ; および

Q 波の持続を示す少なくとも 1 つの確認 E C G を有する潜在的な S M I のみをカウントする (最終 E C G に存在しない場合でも) 。

N A F L D 線維症スコア (N F S) を使用した非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) 分析、次を評価 - I T T 集団 :

ベースライン N F S 分類ごとの主要および重要副次複合評価項目への影響 ; ならびに

N F S のベースラインからの変化に対する 1 年後および 5 年後の治療効果。

2 年間でトリグリセリド (T G) 150 m g / d L および h s C R P 2 m g / L の個別および組み合わせの治療上の目標達成、ならびに I T T 集団の研究終了 ;

追加の腎機能 (e G F R) 分析 - I T T 集団 :

ベースライン腎機能障害 [e G F R] 60 および < 90 m L / 分 / 1.73 m² の患者の主要および重要副次複合評価項目 ; ならびに

腎機能 (e G F R) のベースラインからの変化に対する 1 年後および 5 年後の治療効果。

無作為化後の L D L - C 値が > 100 m g / d L の患者を除外することによる主要および重要副次複合評価項目に対する感度分析、および I T T 集団では > 70 m g / d L の別の感度分析 ;

I T T 集団の入院データの分析 (入院を必要とする積極的に判定された不安定狭心症、入院を必要とするうっ血性心不全 [C H F]、および入院を必要とする不整脈を統合した) ;

無作為化から最初の入院までの時間 ; ならびに

入院に関する再発イベント分析。

主要および重要副次複合評価項目 ; また潜在的に I T T 集団の他の評価項目に対する追加のサブグループ分析 (米国対米国以外) ;

主要および主要な副次複合評価項目 ; また潜在的に I T T 集団の他の評価項目で非常にリスクの高い心血管疾患 (C V D) (再発心血管 [C V] イベントまたは 2 つ以上の血管床の C V イベント、すなわち、多血管疾患として定義される) を有する患者の追加のサブグループ分析 ;

ベースラインからのアポ B の低減が特定の閾値を超えたサブグループに、臨床評価項目イベントの対応する増分低減があるか否かを評価するための、アポ B の感度分析 ;

周術期 M I (タイプ 4 a) を除く心筋梗塞の感度分析 ;

最新性および以前の M I の数を考慮した追加分析 ;

脳卒中歴を有する患者を考慮した脳卒中の感度分析 ;

10

20

30

40

50

心不全歴を有する患者を考慮した心不全の感度分析；

早期選択的血行再建（例えば、無作為化後30～90日以内）を除外する冠動脈血行再建で構成される評価項目の感度分析。

以下のコホートの中の主要（および潜在的に重要な副次）評価項目のサブグループ分析：

「高トリグリセリド血症の腰」を有するリスクの高い患者（CVリスクが高い肥満患者）；

ベースラインhsTNTレベルによって（および潜在的に、保管された凍結試料からのNT-proBNPによって）定義された高リスクサブグループ；ならびに

高いTG / 低いLDL-C表現型；

アテローム血栓性リスクスコアによって定義されるリスクの高い患者。

次への治療効果：

末梢動脈イベント（例えば、主要な四肢の有害イベント [MALE]）；および

BPを連続変数として使用する高血圧。

保管された凍結血清生体試料を使用して、EPA、DHA、DPA、AA（および関連比率）に対するベースラインおよび治療時の影響、ならびに脂肪酸レベルと心血管転帰との関係を含む、脂肪酸レベル（および比率）の追加分析；

治療中の脂肪酸レベルの関係；

ベースライン脂肪酸レベル；および

治験薬コンプライアンス。

保管された凍結生体試料（例えば、血清および全血）の使用した、バイオマーカーおよび遺伝子マーカー、ならびに以下を含むがこれらに限定されない転帰との関連に対する治療効果の潜在的な分析：

LDL-P；

RLP-C（測定値）；

LDL-TG；

Ox-LDL；

ガレクチン-3；

CVDベネフィットの予測因子としてのベースラインでのLp(a)；

LpPLA2；

HDL2、HDL3、アポA-I、アポA-II、HDL-P、アポC-II I（およびアポ-B含有タンパク質中のアポC-II I）、アポA-V、アポEサブタイプ（2、3、4）、IL-6、リポタンパク質リパーゼ（LPL）；および

分析には、ベースラインからの変化（およびパーセント変化）、CVリスクの予測因子としての試験による治療群間の治療中の比較が含まれ得る。

以下の（有害イベント報告からの）潜在的利点のための異なる治療効果の探索的分析：

眼科的变化（例えば、加齢性黄斑変性症の発生、糖尿病性網膜症の進行）；

認識機能障害；

勃起不全、ならびに

虚血性心筋症（CHFによる入院、ICD配置などで示される）。

トリグリセリド、脂質代謝、およびCVDに関連し得る遺伝子を含む、追加の遺伝子バイオアッセイ；ならびに

主要 / 重要副次転帰尺度に対して事後的に特定される電位緩衝液の効果。

【0305】

この研究では、新規発症糖尿病は、治療 / 経過観察期間中に新たに診断された2型糖尿病（すなわち、無作為化時に糖尿病の病歴のない患者）と定義された。この研究の目的で、糖尿病の診断を以下の観察に基づいて行った：

HbA_{1c} 6.5%。国立グリコヘモグロビン標準化プログラム（NGSP）の認

10

20

30

40

50

証を受け、かつ糖尿病管理および合併症試験（DCCCT）アッセイに標準化された方法を使用して、試験を検査室で行った。明確な高血糖症がない場合、HbA_{1c} 6.5%を繰り返し試験により確認した；

空腹時血漿グルコース（FPG） 126 mg/dL（7.0 mmol/L）。断食は、少なくとも8時間カロリー摂取がないものと定義された。明確な高血糖がない場合、FPG 126 mg/dL（7.0 mmol/L）を繰り返し試験により確認した。

経口グルコース負荷試験（OGTT）中の2時間の血漿グルコース 200 mg/dL（11.1 mmol/L）。世界保健機関によって説明されているように、水に溶解した無水グルコース75gを含むグルコース負荷を使用して試験を行った。明確な高血糖がない場合、経口グルコース負荷試験（OGTT）中の2時間の血漿グルコース 200 mg/dL（11.1 mmol/L）を、繰り返し試験によって確認した；および/または高血糖もしくは高血糖発症の典型的な症状を有する患者では、無作為血漿グルコース 200 mg/dL（11.1 mmol/L）。

【0306】

明確な高血糖がない場合、最初の3つの基準を繰り返し試験によって確認した。

【0307】

探索的サブグループ分析：治験薬を服用せず、研究を中止した患者が主要評価項目に与える影響の分析を行った。主要評価項目について記載されるように、主要およびり主要な副次評価項目のサブグループ分析を行った。各サブグループについて、 Kaplan-Meier 推定、無作為化で使用された層別化因子によって階層化されたログランク検定（サブグループが層別化因子であった場合を除く）、ならびに主要有効性評価項目に対して指定されたCox比例ハザードモデルからのHRおよびCIを、治療群ごとに要約した。人口統計学的、疾患、治療、ならびにベースラインの脂質およびりポタンパク質パラメータを調査した。

【0308】

人口統計学的パラメータは、性別；ベースラインでの年齢（<65歳および 65歳）；人種（白人およびり非白人、または患者の総数の少なくとも10%を含む任意の他のサブセット）；地理的領域（西洋、東ヨーロッパ、およびりアジア太平洋諸国）；およびりベースラインエゼチミブの使用（はい/いいえ）を含んだ。

【0309】

疾患パラメータは、CVリスク分類；ベースラインでの糖尿病のあり/なし；ベースラインでの腎機能障害（推定糸球体濾過量[eGFR] <60 mL/分/1.73 m²）を含み、以下のような慢性腎疾患疫学コラボレーション（CKD-EPI）の方程式を使用し、

$$eGFR = 141 \times \text{最小}(S_{cr}/、1) \times \text{最大}(S_{cr}/、1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齢}} \times 1.018 [\text{女性の場合}] \times 1.159 [\text{黒人の場合}]$$

式中、

S_{cr} は、mg/dL単位の血清クレアチニンであり、

は、女性の場合0.7、男性の場合0.9であり、

は、女性の場合-0.329、男性の場合-0.411であり、

最小は、 $S_{cr}/$ の最小値または1を示し、

最大は、 $S_{cr}/$ の最大値または1を示す。

【0310】

治療パラメータは、ベースラインでのスタチン強度（スタチンのタイプおよびりレジメン）；ならびにACC/AHAコレステロールガイドライン（Stone 2013）およびり患者の10年間のCVリスクスコア（Goff 2013）で定義されているスタチン強度分類を含んだ。

【0311】

ベースライン脂質およびりポタンパク質パラメータは、LDL-C（三分位値による）；HDL-C（三分位値、およびり性別ごとの三分位値による）；TG（三分位値、およびり

10

20

30

40

50

性別ごとの三分位値による) ; R L P - C (三分位値による) ; T G 150 mg / d L および T G < 150 mg / d L ; T G 200 mg / d L および T G < 200 mg / d L ; T G 中央値、T G < 中央値 ; T G の最高の三分位値および H D L - C の最低の三分位値を組み合わせたもの ; T G の性別固有の最高の三分位値および H D L - C の最低の三分位値 ; H D L - C 35 mg / d L を含む T G 200 mg / d L ; h s C R P (3 mg / L および > 3 mg / L) および性別ごと ; h s C R P (2 mg / L および > 2 mg / L) および性別ごと ; アポ B (三分位値による) ; 非 H D L - C (三分位値による) ; ベースラインヘモグロビン A 1 c (H b 1 c) 値 (< 6 . 5 % 、 6 . 5 %) ; ベースライン P A D ; ならびに男性の場合 40 mg / d L 、 および女性の場合 50 mg / d L の高密度リポタンパク質コレステロール (H D L - C) レベルを含む、ベースライン T G レベル 150 mg / d L を含んだ。

10

【0312】

上に記述される C o x 比例ハザード (P H) モデルに加えて、ベースライン T G を共変量として各中間でデータに適合させた。P H 仮定の診断プロットを評価した。サブグループにおける治療効果の一貫性を、主要および主要な副次有効性評価項目について評価した。各サブグループ変数について、治療、層別化因子 (層別化因子に関連するサブグループ変数、すなわち、C V リスク分類を除く)、サブグループ、およびサブグループごとの治療の相互作用に関する C o x P H モデルを行った。主な治療効果を、このモデルで試験した。相互作用項目 < 0 . 15 をテストするための P 値は、有意であるとみなした。結果をフォレストプロットに表した。

20

【0313】

主要評価項目について記載されるように、主要およびり主要な副次評価項目のサブグループ分析を行った。各サブグループについて、 Kaplan-Meier 推定、無作為化で使用された層別化因子によって階層化されたログランク検定 (サブグループが層別化因子であった場合を除く)、ならびに主要有効性評価項目に対して指定された C o x 比例ハザードモデルからの H R および C I を、治療群ごとに要約した。すべてのサブグループ分析を、I T T、m I T T、および P P 集団に対して実施した。

【0314】

中間有効性分析 : 計画された主要評価項目イベントの総数 (1612) の約 60% (967 イベント) および約 80% (1290 イベント) に達したときに、判定されたイベントを使用して、主要有効性評価項目のために 2 つの中間分析を計画した。計画された中間分析は、グループ逐次デザインに基づいていた。

30

【0315】

研究の中間結果を、独立したデータモニタリング委員会 (D M C) によって監視した。分析を、治療の割り当てに非盲検化された独立した統計チームによって行い、D M C のみ報告した。中間分析の直後に研究が終了した場合、患者にはすぐに通知し、それらの最終的な完了の来院に来させ、有効性および安全性の最終分析には、最終来院を通したすべてのデータが含まれた。すべての疑わしいイベントを、C E C によって盲検化された様式で判定した。イベントまでの時間を、無作為化からイベントの発症日までの時間として計算した (C E C により決定される)。中間のデータカットオフの時点で上記のイベントのうちいずれも経験していないが、まだ試験中であった患者は、中間データカットオフの前のそれらの最後の定期的な連絡時に打ち切られたとみなした。

40

【0316】

2 つのプロトコルの事前指定された中間分析および最終分析のアルファレベルは、L a n - D e M e t s アルファ消費関数を使用して生成された O ' B r i e n - F l e m i n g 境界を使用したグループ逐次デザイン (G S D) に基づく。Z 検定に基づく片側アルファレベルおよび境界、ならびに 2 つの中間分析および最終分析の各々について達成された p 値を、表 10 に示す。

50

【表 1 1】

表 10.2 つの実際の中間分析情報分数によるグループ逐次 P 値境界

参照	分析	イベント数	情報分数	有効性境界 (片側 α レベル)	有効性境界 (両側 α レベル)	達成された P 値 (両側)
1	IA#1	953	59.3%	0.00356	0.0071	0.0000463
2	IA#2	1218	75.8%	0.00885	0.0177	0.00000082
3	最終	1606	100%	0.02186	0.0437	0.00000001

【0317】

10

安全性の分析：安全性のすべての分析を、無作為化されたすべての患者として定義された安全性集団に対して実施した。安全性評価は、有害イベント、身体検査、バイタルサイン、および安全性検査室試験の頻度に基づいていた。各患者の治験薬の開始から治験薬の最終投与後 30 日までの研究中に新たに発症した A E は、治療中に発生したもの (T E A E) とみなした。これには、治験薬の開始前に発症し、治療開始後に重症度が増加した A E が含まれた。

【0318】

治療中に発生した有害イベントを、器官別大分類および基本語ごと、ならびに治療ごとに要約した。これには、全体的な発生率 (重症度および治験薬との関係にかかわらず)、および中程度または重度の有害イベントの発生率が含まれた。早期の中止 (30 日間) をもたらす S A E および有害イベントの概要を、データ一覧表により表した。治験薬を再開した患者は、中止をもたらす A E の要約に含まれた。安全性検査室試験およびバイタルサインを、治療群ごとの記述統計学を使用して、パラメータの各々のベースラインからの治療後の変化ごとに要約した。重大な検査異常を有するそれらの患者を、データ一覧表で特定した。追加の安全性パラメータをデータ一覧表に要約した。

20

【0319】

治療中に発生した有害イベントの分析に加えて、すべての A E (重篤および非深刻) およびすべての深刻な A E の分析を行った。

【0320】

すべての A E は、高位グループ用語 (H L G T) による治療中に発生した有害イベント (T E A E) ; 高位用語 (H L T) による T E A E ; ならびに器官別大分類 (S O C) 、 H L G T 、 H L T 、 および基本語 (P T) による T E A E (4 レベルの表) を含んだ。

30

【0321】

すべての S A E は、 H L G T による治療中に発生した S A E ; H L T による治療中に発生した S A E ; ならびに S O C 、 H L G T 、 H L T 、 および P T による治療中に発生した S A E (4 レベルの表) を含んだ。

【0322】

臨床検査評価

潜在的に臨床的に重要な (P C S) 検査値の基準を、表 1 1 および表 1 2 に示す。いつでも治療中に発生する P C S 高値を、ベースラインでの上限参考以下の値から、あらゆるベースライン後測定での P C S 高値への変化として定義した。いつでも治療中に発生する P C S の低い値を、ベースラインでのより低い参考上限以上の値から、あらゆるベースライン後測定での P C S 低値への変化として定義した。ベースライン後の P C S 検査値を有する患者の数 (%) を、治療群ごとに要約した。いつでも、つまりベースラインでまたは任意のベースライン後の来院時の P C S 検査値を有する患者の一覧表が含まれた。

40

【表 1 2】

表 11. 潜在的に臨床的に重要な化学値

パラメータ	PCS 低	PCS 高
アルブミン	≤3.3g/dL	≥5.8g/dL
アルカリ性リン酸塩	該当なし (N/A)	>1×ULN~2×ULN >2×ULN~3×ULN >3×ULN
ALT	N/A	>1×ULN~2×ULN >2×ULN~3×ULN >3×ULN
AST	N/A	>1×ULN~2×ULN >2×ULN~3×ULN >3×ULN
ビリルビン	N/A	>1×ULN~2×ULN >2×ULN~3×ULN >3×ULN
ALT+ビリルビン	N/A	>3×ULN+2×ULN (ビリルビン)
AST+ビリルビン	N/A	>3×ULN+2×ULN (ビリルビン)
カルシウム	≤7mg/dL	≥11g/dL ≤12mg/dL
塩化物	<70mmol/L	>120mmol/L
クレアチニン	<0.5mg/dL(女性) <0.65mg/dL(男性)	>1.6mg/dL(女性) >2.0mg/dL(男性); ベースラインから≥50%増大
クレアチンキナーゼ	<30U/L(女性) <0.55U/L(男性)	>1×ULN~5×ULN >5×ULN~10×ULN >10×ULN
グルコース(空腹時)	≤36mg/dL; ≤70mg/dL	≥126mg/dL; ≥130mg/dL
カリウム(K)	≤3.0mEq/L	≥150mEq/L
総タンパク質	<5.0g/dL	≥9.5g/dL
尿素窒素(BUN)	N/A	≥31mg/dL
尿酸	<1.9mg/dL(女性) <2.5mg/dL(男性)	>7.5mg/dL(女性) >8mg/dL(男性)

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 12. 潜在的に臨床的に重要な血液学値

パラメータ	PCS 低	PCS 高
赤血球 (RBC)	<3.5×10 ⁶ /μL (女性) <3.8×10 ⁶ /μL (男性)	>3.5×10 ⁶ /μL (女性) >3.8×10 ⁶ /μL (男性)
ヘモグロビン (Hgb)	<10.0g/dL (女性) <10.0g/dL (男性)	> >
ヘマトクリット (Hct)	<37% (女性) <42% (男性)	> >
白血球 (WBC)	<1.5×10 ³ /μL	N/A
白血球分類	分葉核好中球<50% リンパ球<30% 単球 N/A 好塩基球 N/A 好酸球 N/A	分葉核好中球>70% リンパ球>45% 単球>6% 好塩基球>1% 好酸球>3%
血小板計数	<100×10 ³ /μL	>500×10 ³ /μL

10

20

【0 3 2 3】

薬物性肝障害 (D I L I)

D I L I の場合を、次の分析により調査した。

対数目盛を用いて、治療期間中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) のピーク値対総ビリルビン (T B L) のピーク値の分布のグラフを作成した。グラフでは、各患者について、ピーク T B L およびピーク A L T が肝臓試験の同じ日に生じたかまたは生じなかった可能性のある、ピーク T B L と正常上限 (U L N) の乗算を、ピーク A L T ピークと U L N の乗算に対してプロットした。グラフを 4 つの象限に分割し、縦線は A L T の 3 × U L N に対応し、横線は T B L の 2 × U L N に対応する。右上の象限は、潜在的な H y の法則の象限と称され、潜在的な D I L I の場合を含む。

30

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) についても同様のグラフをプロットした。

経時的な肝機能検査 (A L T、A S T、アルカリホスファターゼ [A L P] および T B L) の個別の患者プロファイルを、治療期間中の A L T > 3 × U L N のピーク値および T B L > 2 × U L N のピーク値を有するすべての患者のグラフにより提供した。

患者数 (%) を以下について提供した：

A L T または A S T > 3 × U L N ；

A L T または A S T > 3 × U L N および T B L > 2 × U L N ； ならびに

A L T または A S T > 3 × U L N および T B L > 2 × U L N、ならびに A L P < 2 × U L N。

40

【0 3 2 4】

研究設計

これは、第 3 b 相、多施設、多国籍、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行グループ研究であった。これは、主要評価項目としての上記の複合評価項目に関して、A M R 1 0 1 対プラセボの効果を比較するイベント駆動型試験でもあった。プラセボには、A M R 1 0 1 のイコサペントエチルの色および一貫性を模倣する鉱物油が含有されており、A M R 1 0 1 と同じカプセル充填量および計数で投与された。研究は、イベントの約 9 6 7 (6 0 %) および 1 2 9 0 (8 0 %) が判定されたときに、2 つの計画された中間分析で合計 1 6 1 2 の有効性評価項目イベントを得た。この研究には、確立した C V D を

50

有する患者（C Vリスク分類1）、ならびに糖尿病およびC V Dの少なくとも1つの追加のリスク因子を有するが、C V Dが確立されていない（C Vリスク分類2）50歳の患者が含まれた。二次予防コホート（すなわち、C Vリスク分類1）または一次予防コホート（すなわち、C Vリスク分類2）を含み、一次予防コホートは登録の上限を30%とした心血管リスク層、エゼチミブの使用または不使用、および地理的領域別を用いて、無作為化を層別化した。研究設計の詳細を図1に示す。

【0325】

試料サイズの計算は、一定のハザード、経時的な非対称採用率の仮定に基づいており、ドロップアウトを考慮しなかった。0.85（AMR101対プラセボ）のHRに対応するリスク低減を想定した。このHRを検出するには、2.5%の片側アルファレベルで約90%の検出力、および2回の中間分析で1612イベントが必要であった。この設計の動作特性は、0.05の両側アルファレベルの対応するグループ逐次でサインの動作特性と同一であった。

10

【0326】

採用期間は4.2年と仮定し、初年度は20%の採用、2年目は40%、3年目は20%、4年目は19%、および最後の0.2年で残りの1%であった。有効性または安全性の問題のために試験が早期に終了されない限り、推定最大研究期間は6.5年であった。対照群での5.2%（ハザード=0.053）の1年間のイベント率もまた仮定した。これらの仮定の下で、登録された患者の数はN=7990であった。

【0327】

これはイベント駆動型試験であったため、「試料サイズ」は患者数ではなくイベント数であった。発生したイベント数は、主に次の3つの要因：患者の登録数；組み合わされたグループイベント率；および患者の追跡期間に依存する。組み合わされたイベント率を予測することは難しいため、試験を進行しながら治験依頼者はイベント率を監視した。組み合わされたイベント率が予想より低かった場合、1612イベントの試料サイズを達成するには、患者数を増やすか、経過観察の長さを延長するか、または両方の要素を調整するバランスが必要であった。

20

【0328】

研究登録の完了時に、最後の患者がスクリーニングを開始した日付と最後の患者が無作為化された日付との間の固有の遅れの結果として、無作為化された実際の患者数は、目標数（元のまたは修正された）と異なる場合があった。

30

【0329】

研究の完了

研究の終了は、研究の経過観察期間の最後の患者の最後の来院時であった。IRBおよびIECには、国固有の規制要件に従って研究の終了について通知した。

【0330】

心血管試験評価項目イベントの標準化された定義

この臨床試験における患者の評価では、以下の定義を使用した。

【0331】

心血管死の定義：心血管死には、急性心筋梗塞から生じる死、心臓突然死、うっ血性心不全（CHF）による死、脳卒中による死、心血管（CV）処置による死、CV出血による死、および他の心血管の原因による死が含まれる。

40

【0332】

急性心筋梗塞による死：進行性CHFまたは難治性不整脈など、MIの即時の結果に関連するMI後30日以内のあらゆるメカニズム（例えば、不整脈、CHF）による死を指す。「休憩」後に発生する致命的なイベント（例えば、CHFおよび少なくとも1週間の不整脈のない期間）は、CV死または非CV死として分類されるべきであり、CV死として分類された場合は、MIがそのイベントのリスクを増加させたかもしれないが（例えば、急性MI後の数ヶ月間、不整脈による死のリスクが増加する）、直接の原因に起因するはずである。急性MIは、急性MI（MIの定義を参照）について概説した診断基準によ

50

って、または最近の M I もしくは最近の冠動脈血栓症を示す検死所見によって、可能な範囲で検証するべきである。M I（経皮的冠動脈インターベンション（P C I）、冠動脈バイパス移植手術（C A B G））の治療する、または M I から生じる合併症を治療する処置から生じる死もまた、急性 M I による死とみなされるべきである。心筋虚血（すなわち、慢性安定狭心症）を治療するための選択的冠動脈処置から生じる死、または C V 調査 / 処置 / 手術の直接の結果として発生する M I による死は、C V 処置による死とみなされるべきである。

【0333】

心臓突然死：急性 M I から 30 日以内ではなく、予期せず発生する死を指し、次の死を含む：新たなもしくは悪化している症状なしで、目撃されたもしくは即時の死；症状が急性 M I を示唆しない限り、新たなまたは悪化している心臓症状の発症から 60 分以内に目撃された死；目撃され、特定された不整脈に起因する死（例えば、心電図（E C G）記録で捕捉される、モニター上で目撃される、または目撃されないが植込み型除細動器のレビューで発見される）；心停止からの蘇生に失敗した後の死；心停止からの蘇生が成功し、非心臓病因为特定されなかった後の死；および / または他の死因のない目撃されなかった死（可能な場合、患者の死に先立つ臨床状態に関する情報が提供されるべきである）。

10

【0334】

心臓突然死に関する一般的な考慮事項：特定の死因のいかなる証拠または情報もない死が見つかる 12 ~ 24 時間前に生存していて臨床的に安定していたように見られた対象は、「心臓突然死」として分類されるべきである。「自宅で死んでいた患者」以外に情報がない死は、「他の心血管疾患の原因による死」に分類される。（以下の完全詳細については、未決定の死因の定義を参照されたい）。

20

【0335】

うっ血性心不全による死：心不全の臨床的に悪化している症状および / または兆候に関連する死を指す（以下の完全な詳細については、心不全イベントの定義を参照されたい）。心不全による死には、単発性もしくは再発性心筋梗塞、虚血性もしくは非虚血性心筋症、高血圧、または弁膜疾患を含む、様々な病因があり得る。

【0336】

脳卒中による死：脳卒中の直接の結果または脳卒中の合併症のいずれかである、脳卒中後の死を指す。急性脳卒中は、脳卒中について概説した診断基準によって可能な範囲で検証するべきである（以下の完全な詳細については、一過性虚血性発作および脳卒中の定義を参照されたい）。

30

【0337】

心血管処置による死：心臓処置の即時の合併症によって引き起こされる死を指す。

【0338】

心血管出血による死：非脳卒中の頭蓋内出血（以下の完全な詳細については、一過性虚血性発作および脳卒中の定義を参照されたい）、非処置もしくは非外傷性血管破裂（例えば、大動脈瘤）、または心臓タンポナーデを引き起こす出血などの出血に関連する死を指す。

【0339】

他の心血管の原因による死：上記の分類に含まれない C V 死を指す（例えば、肺塞栓症または末梢動脈疾患）。

40

【0340】

非心血管死の定義：非心血管死は、心血管の原因によるとは考えられないあらゆる死として定義される。以下は、この試験での非心血管の死因の提案された一覧である。

非悪性、非心血管死：

肺；

腎臓；

胃腸；

肝胆道；

50

脾臓；
 感染症（敗血症を含む）
 非感染性（例えば、全身性炎症反応症候群（SIRS））；
 心血管出血でも脳卒中でもない出血；
 偶発的（例えば、身体的事故または薬物の過剰摂取）もしくは外傷；
 自殺；および／または
 処方薬の過誤（例えば、処方薬の過剰摂取、不適切な薬物の使用、または薬物間相互作用）；ならびに

脳卒中または出血ではない神経学的プロセス。

悪性腫瘍：以下の場合、悪性腫瘍は死因としてコード化される：

10

死ががんから直接生じる；または

死ががんの結果であり得る併発症から生じる；または

死が、がんに関連する予後不良に関連する懸念のために、他の療法を中止することから生じる；および

死ががんの結果ではない病気から生じる。

【0341】

がんによる死は、無作為化の前に存在していたか、またはその後発生したがんから生じ得る。それは、これらの2つのシナリオ（すなわち、以前の悪性腫瘍の悪化；新たな悪性腫瘍）を区別するのに役立つ。提案される分類には、以下の臓器系：肺／喉頭、乳房、白血病／リンパ腫、上部消化管、黒色腫、中枢神経系、結腸／直腸、腎臓、膀胱、前立腺、その他／詳細不明、または不明が含まれる。

20

【0342】

未決定の死因の定義：心血管死の上記のカテゴリのうちの1つ、または非心血管の原因に起因しない死を指す。死因を分類できないのは、一般に情報の不足（例えば、唯一の利用可能な情報が「患者の死亡した」である）によるか、または死因を特定するためには不十分な補足情報または詳細がある場合による。この試験では、死因がすぐには明白でなかった（例えば、自宅で死んでいた）場合、次の2つのシナリオのうちの1つが発生しない限り、原因は心血管起源であると想定した：死が発生したこと以外の死の状況について情報または入手可能なデータがない；または死が心血管によるかまたは非心血管によるかについて入手可能なデータが矛盾している。

30

【0343】

心筋梗塞の定義：心筋梗塞（MI）という用語は、心筋虚血と一致する臨床状況で心筋壊死の証拠がある場合に使用される。一般に、MIの診断には、心筋壊死の証拠（心臓バイオマーカーの変化または死後の病理学的所見のいずれか）、および臨床症状、心電図の変化、または心筋もしくは冠動脈画像の結果から得られる補足情報の組み合わせを必要とする。

【0344】

MIが発生したかどうかを判定するには、臨床、心電図、および心臓バイオマーカー情報の全体を考慮すべきである。具体的には、心臓バイオマーカーおよび心電図情報のタイミングおよび傾向は、慎重な分析を必要とする。MIの判定では、イベントが発生する臨床状況も考慮すべきである。MIは、MIの特性を有するが、バイオマーカーまたは心電図の結果が利用不可のため、厳密な定義を満たしていないイベントに対して判定され得る。

40

【0345】

心筋梗塞の基準には、臨床症状、バイオマーカー評価、およびECGの変化が含まれる。

【0346】

臨床症状：臨床症状は、心筋虚血および心筋梗塞の診断と一致している。いくつかの状態が心臓バイオマーカーの上昇に関連しているため、MIの診断を補助し得る他の所見を考慮すべきである（例えば、外傷、手術、ペーシング、アブレーション、うっ血性心不

50

全、肥大型心筋症、肺塞栓症、重度の肺高血圧症、脳卒中またはくも膜下出血、心筋の浸潤性および炎症性障害、薬物毒性、火傷、重篤な病気、極度の労作、ならびに慢性腎疾患)。心筋イメージングおよび冠動脈イメージングから、補足情報を考慮することもできる。データの総計は、急性MIを背景疾患のプロセスから区別するのに役立つ。

【0347】

バイオマーカー評価：心臓バイオマーカーの場合、検査室は基準値上限（URL）を報告すべきである。アッセイを実施するそれぞれの検査室からの基準値上限（URL）の99パーセンタイルが利用できない場合は、検査室からの心筋壊死のURLを使用すべきである。URLの99パーセンタイルまたは心筋壊死のURLが利用できない場合、特定の検査室のMI決定限界をURLとして使用するべきである。検査室は、基準値上限の99パーセンタイルおよびMI決定限界の両方を報告することもできる。アッセイを行う検査室の基準値限界は、使用のためのアッセイの指示書に記載されている製造業者の基準値限界よりも好ましい。CK-MBおよびトロポニンが好ましいが、CK-MBおよびトロポニンの不在でCKを使用してもよい。MIサブタイプでは、CK、CK-MB、またはトロポニンの異なるバイオマーカー上昇が必要であった。特定の基準はURLを参照した。この研究では、患者は参加施設ではない病院に急性に現れてもよく、単一のバイオマーカーまたはアッセイの使用を規定することは実際的ではなく、地域で利用可能な結果が判定の基準として使用される。異なるタイプの心筋梗塞の予後的有意性（例えば、周術期心筋梗塞対自然発症心筋梗塞）は異なり得るため、患者のこれらのサブセットの結果を別個に評価する考察を行った。

【0348】

ECGの変更：ECGの変更は、MIを補助または確認するために使用することができる。補足証拠は虚血性変化であり得、確認情報は新たなQ波であり得る。

【0349】

急性心筋虚血の基準（左心室肥大（LVH）および左脚ブロック（LBBB）がない場合）には以下が含まれる。

ST上昇：カットオフポイント：リードV2～V3において男性で0.2mV（<40歳の男性で>0.25mV）もしくは女性で0.15mVおよび/または他のリードにおいて0.1mVを含む2つの解剖学的に連続するリードにおけるJ点での新たなST上昇。

ST低下およびT波は、2つの連続するリードにおいて新しい水平もしくは下降傾斜ST低下0.05mVおよび/または2つの隣接するリードにおいて0.1mVの新しいT反転を変化させる。

【0350】

上のECG基準は、心筋虚血と一致するパターンを示す。異常なバイオマーカーのある患者では、ECGの異常が少ないほど、虚血性反応を表し得、異常なECGの所見のカテゴリに受け入れられ得ることが認められる。

【0351】

病理学的Q波の基準には、リードV2～V3において0.02秒のあらゆるQ波、またはリードV2およびV3におけるQS複合；連続するリード群（I、aVL、V6；V4～V6；II、III、およびaVF）のうちの任意の2つのリードにおけるリードI、II、aVL、aVF、またはV4～V6におけるQ波0.03秒および0.1mV深さまたはQS複合；ならびに伝導欠陥がない場合に一致する陽性T波を含む、V1～V2におけるR波0.04秒およびR/S比>1が含まれる。

【0352】

補助リードV7～V9、およびCabreriaの前頭面のリードグループに同じ基準を使用する。

【0353】

以前の心筋梗塞の基準には、上で定義されるような病理学的Q波；ならびに伝導欠陥がない場合に一致する陽性T波を含む、V1～V2でR波0.04秒およびR/S1が

含まれる。

【 0 3 5 4 】

心筋梗塞サブタイプ：いくつかの M I サブタイプは、臨床調査で一般的に報告されており、各々が以下に定義される。

1 . 自然発症 M I :

以下のうちの少なくとも 1 つを伴う U R L を上回る少なくとも 1 つの値での心臓のバイオマーカーの上昇および / または下降の検出 :

虚血と一致する臨床症状 ;

急性心筋虚血の E C G 証拠 ;

新たな病学的 Q 波 ;

生存可能な心筋の新たな喪失もしくは新たな局所壁運動異常のイメージング証拠 ; および / または

急性 M I の検死証拠

バイオマーカーが以前の梗塞から上昇している場合、自然発症心筋梗塞は以下のうちの 1 つとして定義される :

虚血と一致する臨床症状 ;

急性心筋虚血の E C G 証拠 ;

新たな病学的 Q 波 ;

生存可能な心筋の新たな喪失もしくは新たな局所壁運動異常のイメージング証拠 ; および / または

急性 M I の検死証拠 ; ならびに

以下の両方 :

M I が疑われる前に、心臓バイオマーカー値が低減していたという証拠 (例えば、3 ~ 6 時間離れた 2 つの試料) (注 : バイオマーカーが増加している、またはピークに達していない場合、再発性 M I の明確な診断は概して不可能である) ; および

最初の提示時に行われた測定と 3 ~ 6 時間後に採取されたさらなる試料との間での、トロポニンまたは C K - M B の 2 0 % 増加 (および > U R L) 。

2 . 経皮的冠動脈インターベンション関連心筋梗塞 : 以下の基準のうちのいずれかによって定義される。通常のベースライン値 (9 9 パーセントイル U R L) を有する患者における U R L の > 5 × 9 9 パーセントイルに対する心臓バイオマーカー値の上昇、またはベースライン値が上昇し、安定もしくは下降している場合に [心臓バイオマーカー] 値 2 0 % の上昇を伴う、P C I に関連する、かつ P C I から 4 8 時間以内に発生する M I 。この分類にはまた、次のうち少なくとも 1 つが必要である :

心筋虚血を示唆する症状 (すなわち、 2 0 分の長期虚血) ;

E C G または新たな L B B B の新たな虚血性変化 ;

主要な冠動脈もしくは側枝の開存性の血管造影の喪失、または持続的な遅い流れもしくは流れがないもしくは塞栓 ; および / または

生存可能な心筋の新たな喪失もしくは新たな局所壁運動異常のイメージング証拠 ; および / または

3 . 冠動脈バイパス移植関連 (C A B G) 心筋梗塞 : 以下の基準によって定義される。心臓虚血の症状は必要ではなく、 2 0 % または 5 0 % を使用した分析の両方を実行できるような方法でデータを収集した。

C A B G から 4 8 時間以内のバイオマーカー上昇 :

トロポニンまたは C K - M B (好ましい) > U R L の 1 0 × 9 9 パーセントイル ; および

処置前に心臓バイオマーカーが上昇したという証拠はない ; または

以下の両方に該当する :

心臓バイオマーカーの結果が 5 0 % 増大 ; および

M I が疑われる前に、心臓バイオマーカー値が低減していたという証拠 (例えば、3 ~ 6 時間離れた 2 つの試料) ; ならびに

10

20

30

40

50

以下のうちの1つに該当する：

30日間持続する新しい病学的Q波；

新たな持続性非レート関連LBBB；

血管造影的に文書化された新しい移植片または自己冠動脈閉塞 心筋の喪失をもたらす手術室での他の合併症；または

生存可能な心筋の新たな喪失のイメージング証拠。

急性MIの検死証拠。

4. 無症候性心筋梗塞：以下によって定義される：

急性心筋梗塞の証拠なし；および

以下基準のうちのいずれか1つ：

新たな病学的Q波。臨床症状または心筋梗塞の病歴がない場合は、確証的ECGが推奨される；

非虚血性の原因がない場合に、薄くなって収縮に失敗する生存可能な心筋の喪失領域のイメージング証拠；および/または

治癒されたもしくは治癒しているMIの検死証拠。

【0355】

エバネッセントQ波の場合、最後のECGは無症候性梗塞が発生したかどうかを決定する。

【0356】

心筋梗塞のサブ分類：一般的なMIの定義には、異なるタイプのMIの臨床分類、心電図の特徴、およびバイオマーカー評価によるものが含まれ、各々の定義を以下に提供する。

【0357】

異なるタイプの心筋梗塞の臨床分類には以下が含まれる：

タイプ1：プラークのびらんおよび/もしくは破裂、亀裂、または解離などの原発性冠動脈イベントによる虚血に関連する自然発症心筋梗塞；

タイプ2：酸素需要の増大または供給の低減のいずれかによる虚血に続発する心筋梗塞、例えば、冠動脈攣縮、冠動脈塞栓症、貧血、不整脈、高血圧、または低血圧；

タイプ3：おそらく新たなST上昇、または新たなLBBB、または血管造影および/もしくは検死による冠動脈の新鮮な血栓の証拠を伴う、心筋虚血を示唆する症状を伴うことが多いが、血液試料が得られ得る前、または血液中の心臓バイオマーカーの出現前の時点で発生する死である、心停止を含む突然の予期せぬ心臓死；

タイプ4a：経皮的冠動脈インターベンション(PCI)に関連する心筋梗塞；

タイプ4b：血管造影によってまたは検死で文書化されるステント血栓症に関連する心筋梗塞；

タイプ4c：血管造影によってまたは検死で検出されるステント再狭窄に関連する心筋梗塞；および

タイプ5：CABGに関連する心筋梗塞。

【0358】

心電図による特徴には以下が含まれる：

ST上昇MI(STEMI)。STEMIの追加のカテゴリには、Q波、非Q波、または不明(ECGなしまたはECG解釈不可)が含まれる；

非ST上昇MI(NSTEMI)。追加のカテゴリNSTEMIには、Q波、非Q波、または不明(ECGなしまたはECG解釈不可)が含まれ得る；および

不明(ECGなしまたはECG解釈不可)。

【0359】

MIと判定されたすべてのイベントは、STEMI、NSTEMI、または不明として分類した；しかしながら、周術期(PCIまたはCABG)イベントのかなりの割合が、ECG文書が欠落しているか、不十分であるか、または解釈不能であり得ることが認められている。

10

20

30

40

50

【0360】

バイオマーカーの上昇（一般的なMIの定義ごと）：心臓バイオマーカーの上昇の大きさは、ピークバイオマーカー値を99パーセンタイルURLで除算した比率として計算することができる。バイオマーカーの上昇は、様々なMIサブタイプに提供することができる。

【0361】

不安定狭心症による入院の定義：入院を必要とする不安定狭心症は、以下のように定義される：

安静時、または徐々に低減する運動能力に関連する頻繁な発作を伴う加速パターンで発生する10分の持続時間の虚血性不快感（狭心症、または同等と考えられる症状）
；

最近の症状から24時間以内に予定外の入院を促す。入院は、入院患者病棟への入院、または少なくとも24時間の滞在（または入院/退院の時間が利用できない場合は日付の変更）をもたらす救急部門への来院として定義される；および

以下のうちの少なくとも1つ：

安静時のECGにおける新たなまたは悪化しているSTまたはT波の変化（LBBBまたはLVHなどの交絡因子がない場合）；

一過性ST上昇（持続時間<20分）：カットオフポイント：リードV2～V3において男性で0.2mV（<40歳の男性で>0.25mV）もしくは女性で0.15mVおよび/または他のリードにおいて0.1mVを含む2つの解剖学的に連続するリードにおけるJ点での新しいST上昇。
20

ST低下およびT波は、2つの連続するリードにおいて新しい水平もしくは下降傾斜ST低下0.05mVおよび/または2つの隣接するリードにおいて0.1mVの新しいT反転を変化させる。

以下によって示される誘導性心筋虚血の明確な証拠：

ST上昇または5メッツ前の2mmのST低下として定義される、初期陽性運動負荷試験；または次のうちの少なくとも1つ：負荷心エコー検査（可逆性壁運動異常）；心筋シンチグラフィ（可逆性血流欠損）；またはMRI（薬理学的ストレス下の心筋血流障害）。

心筋虚血症状/兆候の原因であると考えられている心外膜冠動脈の新たなまたは悪化した70%の病変および/または血栓の血管造影的証拠；ならびに
30

推定される原因病変に対する冠血行再建術（PCIまたはCABG）の必要性。この基準は、血行再建が、予定外の入院中に、または自宅への退院を介さずに別の施設への転院後に実施された場合に満たされる；

陰性の心臓バイオマーカー、および急性MIの証拠なし。

【0362】

一般的な考慮事項には、以下が含まれる。

静脈内硝酸塩または遮断薬の投与量の増加など、虚血に対する薬物療法の段階的拡大は、不安定狭心症の診断を支援するものとみなされる。しかしながら、薬物療法の段階的拡大を伴う典型的な揭示および入院は、カテゴリ3に列挙される追加の所見のうちいずれもなしで、不安定狭心症による入院としての分類を支持するには単独では不十分である。
40

【0363】

対象が不安定狭心症の疑いにより入院し、その後の試験で非心臓性または非虚血性の病因が明らかになった場合、このイベントは不安定狭心症による入院として記録されるべきではなかった。心筋梗塞の基準を満たす潜在的な虚血性イベントは、不安定狭心症と判断されるべきではなかった。

【0364】

不安定狭心症の基準を満たさなかった患者における選択的血行再建の実施のための計画された入院または再入院は、不安定狭心症による入院とみなされるべきではなかった。例
50

例えば：外来患者の負荷試験で陽性となった冠動脈造影およびPCIのための安定労作性狭心症を有する患者の入院は、不安定狭心症による入院とみなされるべきではなかった；または、安定化し、退院し、その後血行再建のため再入院した不安定狭心症の基準を満たす患者の再入院は、不安定狭心症による2回目の入院とはならない。

【0365】

偶発的な冠動脈疾患が発見された選択的カテーテル検査を受け、その後冠動脈血行再建を受けた患者は、不安定狭心症評価項目による入院を満たすとはみなされなかった。

【0366】

一過性虚血発作：一過性虚血性発作(TIA)は、急性梗塞のない限局性の脳、脊髄、または網膜虚血によって引き起こされる神経学的機能障害の一過性発作(<24時間)として定義される。

10

【0367】

脳卒中：脳卒中は、限局性または全体的な脳、脊髄、または網膜血管損傷によって引き起こされる神経学的機能障害の急性発作として定義される。

【0368】

虚血性脳卒中：虚血性脳卒中は、中枢神経系組織の梗塞によって引き起こされる限局性の脳、脊髄、または網膜機能障害の急性発作として定義される。出血は虚血性脳卒中の結果であり得る。この状況では、出血性変化を伴う虚血性脳卒中であり、出血性脳卒中ではない。

20

【0369】

出血性脳卒中：出血性脳卒中は、非外傷性の実質内、脳室内、またはくも膜下出血によって引き起こされる限局性または全体的な脳または脊髄機能障害の急性発作として定義される。しかしながら、T2強調MRIイメージング、硬膜下および硬膜外出血で見られる微小出血は、出血性脳卒中とはみなされない。

【0370】

未決定の脳卒中：未決定の脳卒中は、出血または梗塞の結果として脳、脊髄、または網膜血管損傷と推定されるが、虚血性または出血性として分類するための情報が不十分である、限局性または全体的な神経学的機能障害の急性発作として定義される。

【0371】

脳卒中障害：脳卒中障害は、すべての場合において、信頼できる有効な尺度で測定すべきであり、典型的には、各来院時およびイベント後90日間である。例えば、以下の表13に示す変更されたランキンスケールは、この要件に対処するために使用してもよい。

30

【表14】

表 13. 患者における脳卒中障害を評価するために使用されるランキンスケール

尺度	障害
0	まったく症状がない。
1	症状にもかかわらず、重大な障害なし；通常のすべての任務および活動を実行することができる。
2	わずかな障害、以前のすべての活動を実行することはできないが、援助なしで自分の用事を世話することができる。
3	中低度の障害；一部の補助を必要とするが、援助なしで歩くことができる。
4	中程度の重度の障害、援助なしでは歩くことができず、援助なしでは自分の身体的ニーズに対応することができない。
5	重度の障害、寝たきり、失禁、および継続的な看護および注意を必要とする。
6	死亡

40

【0372】

追加の考慮事項：認識された神経学的機能障害のない血管中枢神経系損傷の証拠が観察

50

され得る。例としては、微小出血、無症候性梗塞、および無症候性出血が挙げられる。硬膜下血腫は頭蓋内出血イベントであり、脳卒中ではない。一過性虚血性発作および虚血性脳卒中の違いは、梗塞の存在である。症状の持続は、急性梗塞の許容可能な指標である。

【0373】

心不全イベントの定義：以下の基準のすべてを満たすイベントとして定義される：

患者はHFの一次診断で入院する；

患者の入院期間は、少なくとも24時間以上延長する（または入院および退院時間が利用できない場合は暦日での変更）；

患者は、次のうちの少なくとも1つを含む、揭示時のHFによる文書化された新しいまたは悪化している症状を呈する：呼吸困難（労作性呼吸困難、安静時の呼吸困難、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難）、運動耐性の低下、疲労、または悪化した末端器官血流もしくは容量過負荷の他の症状（プロトコルによって指定および説明されなければならない）；

患者は、少なくとも2つの身体検査の所見または1つの身体検査の所見および少なくとも1つの検査室基準からなる、新しいまたは悪化しているHFの客観的な証拠を有し、以下を含む：

心不全に起因すると考えられる身体検査の所見；新たなまたは悪化している末梢性浮腫、腹部膨満または腹水（原発性肝疾患がない場合）の増加、S₃ギャロップ、水分貯留に関連すると考えられる臨床的に重要もしくは急速な体重増加；あるいは

提示から24時間以内に得られた場合、心不全の代償不全と一致する増加したB型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）/N末端プロBNP（NT-proBNP）濃度（BNP > 500 pg/mLまたはNT-proBNP > 2,000 pg/mLなど）を含む、新たなまたは悪化しているHFの検査証拠。慢性的に上昇したナトリウム利尿ペプチドを有する患者では、ベースライン、肺うっ血の放射線学的証拠、または臨床的に重要な左または右側の心室充満圧上昇もしくは心拍出量低下の非侵襲的または侵襲的診断証拠よりも著しい増加に注意するべきである。例えば、心エコー検査基準には、E/e' > 15もしくはD優位肺静脈流入パターン、吸気時の最小の虚脱を伴う多血性下大静脈、または低減された左室流出路（LVOT）の1分間のストローク距離（時間速度積分 [TVI]）もしくは肺動脈楔入圧（肺動脈閉塞圧） 18 mmHgを示す右心カテテル検査、中心静脈圧 12 mmHg、または心臓指数 < 2.2 L/分/m²が含まれ得る。

患者は、以下：経口利尿療法、静脈利尿薬、変力薬、または血管拡張療法的大幅な増強、または機械的もしくは外科的インターベンションのうちの少なくとも1つを含む、特にHFの治療の開始または強化を受ける。機械的循環補助（例えば、大動脈内バルーンポンプ、心室補助装置）および/または機械的流体除去（例えば、限外濾過、血液濾過、透析）を含む機械的または外科的インターベンション。

【0374】

入院を必要としない新たな心不全/心不全：次のすべてを満たすイベントとして定義される：患者は、HFの一次診断のために救急の予定外のオフィス/診療所または救急部門に来院したが、HFによる入院の基準を満たしていなかった；HFによる入院のすべての兆候および症状は、上記の心不全による入院に定義されるように満たされなければならない；ならびに患者は、経口利尿療法を除いて上の段落で詳述されるように、HFに特異的な治療の開始または強化を受けたが、不十分であった。

【0375】

インターベンショナル心臓学の定義

臨床定義：

臨床的に駆動される標的病変血行再建：定量的冠動脈造影（QCA）により標的病変の直径狭窄が > 50%であり、かつ対象が別の自己冠動脈またはバイパス移植病変では説明することができない臨床的または機能的虚血を有する場合、血行再建は臨床的に駆動される。臨床的または機能的虚血には、以下：おそらく標的血管に関連する狭心症の病歴；おそらく標的血管に関連する安静時（心電図の変化）または運動試験中（または同等）の虚

10

20

30

40

50

血の客観的兆候；およびあらゆる侵襲的機能診断試験の異常な結果（例えば、冠血流予備能 [C F R] または冠血流予備量比 [F F R] ）のうちのいずれかが含まれる。

【 0 3 7 6 】

非標的病変および非標的病変血行再建：それぞれ、血行再建が試みられていない病変、または非研究装置を使用して血行再建が行われている病変。

【 0 3 7 7 】

非標的血管および非標的血管血行再建：それぞれ、血行再建が試みられていない血管、または非研究装置を使用して血行再建が行われている血管。

【 0 3 7 8 】

経皮的冠動脈インターベンション（ P C I ）状態には以下が含まれる：

10

選択的：外来患者扱いで、またはその後の入院中に、心筋梗塞（ M I ）または死の重大なリスクなしにこの処置を行うことができる。安定した入院患者については、この処置は、便宜および予定の容易さのためにこの入院中に行われ、患者の臨床状況が退院前の処置を要求するためではない。

救急：心筋虚血、 M I 、および / または死のリスクがあるという重大な懸念があるため、この処置は入院患者扱いで退院前に行うべきである。心臓カテーテル検査が要求された時に外来患者または緊急部門にいる患者は、それらの臨床症状に基づいて入院を必要とする。

緊急：進行中の心筋虚血および / または M I が死をもたらし得るという重大な懸念があるため、この処置を可能な限り早く行うべきである。「可能な限り早く」とは、予定されたケースを取り消しして、診療時間中に次の利用可能な部屋ですぐにこの処置を行うか、または診療時間外にこれ発生した場合、オンコールチームを活動させるほど十分重大な患者を指す。

20

救済：処置が最終手段である。患者は、 P C I 開始時（すなわち、最初のガイドワイヤーまたは冠動脈内装置が、機械的血行再建の目的のために冠動脈またはバイパス移植に導入される時）または開始前の最後の 1 0 分間以内、または症例の診断部分の間に心原性ショックに陥り、患者はまた胸部圧迫を受けていたか、または予期しない循環補助（例えば、大動脈内バルーンポンプ、体外機械的酸素化、または心肺補助）を受けていた。

【 0 3 7 9 】

経皮的冠動脈インターベンション（ P C I ）：血管形成術ガイドワイヤー、バルーン、または他の装置（例えば、ステント、アテローム切除カテーテル、近接照射療法送達装置、または血栓除去カテーテル）の、機械的冠動脈血行再建の目的のための自己冠状動脈または冠動脈バイパス移植への留置。血管内超音波、 C F R 、または F F R の使用を伴う冠状病変の重症度の評価では、ガイドワイヤーの挿入は P C I とはみなされなかった。

30

【 0 3 8 0 】

末梢血管インターベンションの定義：

末梢血管インターベンションの定義：末梢血管インターベンションは、末梢動脈もしくは静脈の血流を改善するか、またはそうでなければ血管導管を変更もしくは修正するように設計された、カテーテルベースまたは切開外科的処置である。処置には、これらに限定されないが、バルーン血管形成術、ステント留置術、血栓除去、塞栓除去、アテローム切除、解離修復、動脈瘤の除外、透析導管の治療、様々な装置の留置、血管内血栓溶解または他の薬物療法、および切開外科的バイパスもしくは開腹術の修正が含まれ得る。一般に、経皮的末梢血管インターベンションを行う意図は、末梢動脈または静脈へのガイドワイヤーの挿入によって示される。標的血管および血行再建術のタイプ（例えば、外科的バイパス、血栓除去、血栓内膜摘除術、経皮的血管形成術、ステント留置術、血栓塞栓除去、および血栓溶解）を特定し、記録するべきである。簡単にするために、この定義は、頭蓋外頸動脈ならびに他の非心臓動脈および静脈に適用され、頭蓋内血管およびリンパ管は除外される。

40

【 0 3 8 1 】

処置的状态には以下が含まれる：

50

非選択的：非選択的処置には、緊急および救急の処置が含まれる。非選択的処置は、処置が差し迫って行われるべきであるという臨床的コンセンサスがあるため、遅延なく行われる処置である。非選択的処置は、患者のある程度の不安定性、医学的状態の救急度、または致命的病変の不安定性を伴う。

緊急：医学的状態（例えば、急性四肢虚血、急性大動脈解離）の急性の性質、および治療の一時的な遅延に関連する罹患率または死亡率の増加のために、直ちに行われる処置。

救急：救急処置は、緊急ではないが、適時に（24時間）行う必要があるものである（例えば、急性四肢虚血の初期治療後に安定している患者であり、最終的な処置が今後24時間以内に行われるべきであるという臨床的コンセンサスがある）。

選択的：選択的処置は、安定した疾患を有する患者、または計画された処置に関連する救急性および/または罹患率もしくは死亡率の増加がない患者に対して予定され、行われる処置である。

【0382】

あらゆる血行再建術の定義：あらゆる血行再建術には、冠動脈、末梢動脈、もしくは頸動脈の経皮的または外科的インターベンションを含む、虚血の治療または主要な虚血性イベントの予防のために行われるあらゆる動脈血管インターベンションが含まれる。動脈瘤修復、解離修復、動静脈瘻、または移植片の留置もしくは修復、または高血圧もしくは腎機能障害に対する腎動脈インターベンションは含まれない。

【0383】

入院を必要とする心不整脈の定義：治療の最後の発作の終了時または終了後24時間以内に入院（24時間）するか、または以下のうちのいずれか1つを含む治療のために継続的な入院を必要とする不整脈：

心房不整脈 - 心房細動、心房粗動、心臓除細動、薬物療法を必要とするか、または1分を超えて持続する上室性頻拍；

心室不整脈 - 心臓除細動および/または静脈内抗不整脈薬を必要とする心室頻拍もしくは心室細動；ならびに/または

徐脈 - 高レベルのAVブロック（第3度AVブロックまたは第2度AVブロックとして定義される）、接合部もしくは心室補充調律、または重度の洞性徐脈（典型的には、心拍数 < 30 bpm）。徐脈は、一時的または永続的なペーシングを必要としなければならない。

【0384】

心停止の定義（心臓突然死）：推定される心原性の検出可能な脈拍、無反応、および無呼吸（または死戦期、あえぎ呼吸）の不在によって確認される、心臓機械的活動の停止による突然の予期せぬ死。この可能性が高い場合、病院の記録および検死データを含む入手可能な情報に基づいて、停止は心臓による（すなわち、心臓疾患に関連する）と推定される。心停止は次のいずれかにさらに分類される：心血管以外の明らかな原因がない場合に、新たな症状の発症から60分以内に発生していることが目撃される；または既存の他の非心血管の死因がない場合に、生存が観察されてから24時間以内に目撃されていない；

【0385】

薬物の過剰摂取、自殺、溺死、低酸素症、失血、脳血管障害、くも膜下出血、または外傷などの心停止の非心臓性の原因が存在してはならない。

【0386】

蘇生される心停止の定義：蘇生される心停止は、組織的電気活動および自発循環の回復をもたらす組織的機械活動の両方の回復がある場合（蘇生努力の開始後いつでも測定可能な脈拍および血圧の文書化された存在として定義される）に存在する。

【0387】

代謝症候群の診断の基準：代謝症候群の診断には、表1で定義され、以下に列挙されるパラメータのカットポイント、および表14にさらに従う胸囲カットポイントを含む以下の基準を使用する以下の5つの特定の構成要素のうち3つの存在を必要とする。

10

20

30

40

50

すべての女性、およびアジア系、ヒスパニック系、またはラテン系の男性については、胸囲 35 インチ (88 cm)、ならびに他のすべての男性については、胸囲 40 インチ (102 cm) ;

TG の上昇 (TG 150 mg / d L) ;

HDL - C の低減 (男性の場合、HDL - C < 40 mg / d L、女性の場合、HDL - C < 50 mg / d L) ;

血圧の上昇 (収縮期 130 mmHg および / もしくは拡張期 85 mmHg、または高血圧の病歴を伴う降圧療法) ; および

空腹時グルコースの上昇 (空腹時グルコース 100 mg / d L、またはグルコースの上昇により薬物療法を受けている) 。

【表 15】

表 14. 組織および集団による腹部肥満の現在の推奨胸囲閾値。

組織	集団(参考)	胸囲閾値	
		男性(cm)	女性(cm)
IDF(4)	ユーロピッド	≥94	≥80
WHO(7)	コーカサス人	≥94 (増加したリスク)	≥80
		≥102 (依然としてより高いリスク)	≥88
AHA/NHLBI(ATP III)*	米国	≥102	≥88
カナダ保健省	カナダ	≥102	≥88
欧州心臓血管学会	ヨーロッパ人	≥102	≥88
IDF	アジア人 (日本人を含む)	≥90	≥80
WHO	アジア人	≥90	≥80
日本肥満学会	日本人	≥85	≥90
協力的専門調査団	中国	≥85	≥80
IDF	中東、地中海	≥94	≥80
IDF	サハラ以南のアフリカ	≥94	≥80
IDF	中南米民族	≥90	≥80

IDF=国際糖尿病連合;WHO=世界保健機関;AHA/NHLBI(ATP III)=米国心臓協会/国立心臓・肺・血液研究所成人治療パネル III;
*代謝症候群に関する最近のAHA/NHLBIガイドラインでは、男性において≥94cm、および女性において≥80cmの胸囲閾値で、心血管疾患および糖尿病の増大されたリスクを認識し、増大されたインスリン抵抗性を有する個体または集団の任意のカットポイントとしてこれらを特定している。

【0388】

統計学的分析

このイベント駆動型試験では、プラセボ群よりもAMR101グループの主要複合評価項目の15%低いリスクを検出するために、90%の検出力を提供するために約1612の判定された主要評価項目イベントが必要であると推定した。これにより、主要評価項目の数に到達するための推定試料サイズは約7990名の患者となった。主要有効性分析は、無作為化から、主要複合評価項目の任意の構成要素の第1の発生までの時間に基づいていた。主要評価項目でのAMR101の投与による相対リスク低減が有意であった場合(

10

20

30

40

50

最終的な両側アルファレベル = 0 . 0 4 3 7 ; 2つのプロトコルの事前指定された中間有効性分析を考慮した後にLan - DeMetsアルファ消費関数を使用して生成されたO'Brien - Fleming境界から決定される)、階層的方法で、主要な副次評価項目および他の事前指定された副次評価項目は、0 . 0 4 3 7の同じ最終的なアルファレベルで試験された。すべての主要有効性分析は、治療対象の原則に従った。HRおよび95%CIを、共変量として治療するCox比例ハザードモデルを使用して生成し、心血管リスクカテゴリ、地理的領域別、およびエゼチミブの使用によって層別化した。2つの治療群でのイベントのタイミングを評価するために、3つの無作為化因子によって層別化された Kaplan-Meier 分析からログランクP値を報告した。

【0389】

10

結果

対象者の内訳：治療群ごとの対象の内訳を図2に示す。合計19,212名の患者をスクリーニングし、そのうち8,179名(43%)を無作為化した。データベースロックの時点で、バイタルステータスは99.8%で利用可能であった；152名(1.9%)の患者は最終的な研究来院を完了せず、578名(7.1%)の患者は同意を取り消した。人口統計学的およびベースラインの疾患特性：無作為化を受けた患者の中で、70.7%を二次予防に基づいて登録し(すなわち、患者は確立された心血管疾患を有した)、一次予防に29.3%を登録した(すなわち、患者は糖尿病および少なくとも1つの追加のリスク因子を有した)。平均年齢は64歳であり、28.8%が女性であり、38.5%が米国出身であった。ベースラインで、平均LDLコレステロールは75.0mg/dLであり、HDLコレステロールは40.0mg/dLであり、トリグリセリドは216.0mg/dLであった。患者のベースライン特性を以下の表16に提供する。

20

30

40

50

【表 16 - 1】

表 16. ITT 集団の人口統計および無作為化層別化情報

	イコサベントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)
年齢(年)、中央値(Q1~Q3)	64.0(57.0~69.0)	64.0(57.0~69.0)
女性、(n%)	1162(28.4%)	1195(29.2%)
非白人、(n%)	398(9.7%)	401(9.8%)
≥65歳の年齢、n(%)	1857(45.4%)	1906(46.6%)
男性、n(%)	2927(71.6%)	2895(70.8%)
白人、n(%) ^[1]	3691(90.3%)	3688(90.2%)
BMI(kg/m ²)、中央値(Q1~Q3)	30.8(27.8~34.5)	30.8(27.9~34.7)
BMI≥30(kg/M ²)、n(%)	2331(57.0%)	2362(57.8%)
地理的領域、n(%)		
西洋 ^[2]	2906(71.1%)	2905(71.0%)
東ヨーロッパ ^[3]	1053(25.8%)	1053(25.7%)
アジア太平洋 ^[4]	130(3.2%)	132(3.2%)
CV リスクカテゴリ、n(%)		
二次予防	2892(70.7%)	2893(70.7%)
一次予防	1197(29.3%)	1197(29.3%)
エゼチミブ使用、n(%)	262(6.4%)	262(6.4%)
スタチン強度、n(%)		
低い	254(6.2%)	267(6.5%)
中程度	2533(61.9%)	2575(63.0%)
高い	1290(31.5%)	1226(30.0%)
欠損	12(0.3%)	22(0.5%)
糖尿病、n(%)		
I型糖尿病	27(0.7%)	30(0.7%)
II型糖尿病	2367(57.9%)	2363(57.8%)
ベースラインで糖尿病なし	1695(41.5%)	1694(41.4%)
データなし	0	3(0.1%)
hsCRP(mg/L)、中央値(Q1~Q3)	2.2(1.1~4.5)	2.1(1.1~4.5)
トリグリセリド(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	216.5(176.5~272.0)	216.0(175.5~274.0)
HDL-C(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	40.0(34.5~46.0)	40.0(35.0~46.0)
LDL-C(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	74.0(61.5~88.0)	76.0(63.0~89.0)
トリグリセリドカテゴリ		
<150mg/dL	412(10.1%)	429(10.5%)
150~<200mg/dL	1193(29.2%)	1191(29.1%)
≥200mg/dL	2481(60.7%)	2469(60.4%)
トリグリセリド≥200mg/dL および HDL-C ≤35mg/dL	823(20.1%)	794(19.4%)
EPA(μg/mL)、中央値(Q1~Q3)	26.1(17.1~40.1)	26.1(17.1~39.9)

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

一般に、ベースライン値は、無作為化の前に得られた最後の非欠損測定値として定義される。この値が欠損していない限り、分取超遠心分離によって得られたベースライン LDL-C 値を使用した。LDL-C の分取超遠心分離の値が欠損していた場合、別の LDL-C 値を使用し、LDL-C 直接測定から得られた値に優先順位付けし、その後、フリーデヴァルト計算によって LDL-C を導出し (TG<400mg/dL の患者に対してのみ)、最後に、ジョンズホプキンス大学の研究者による公開された計算を使用して LDL-C を導出した。22 来院 1 および来院 1.1 では、同じ来院で TG>400mg/dL の場合、直接 LDL-C を使用した。残りのすべての来院で、LDL-C を、同じ来院で TG>400mg/dL の場合、直接 LDL-C によってまたは分取超遠心分離によって測定した。他のすべての脂質およびリポタンパク質マーカーのパラメータについて、可能な場合、ベースラインを来院 2(0 日目)の値およびその前の来院 1(または来院 1.1)の値の算術平均として導き出した。これらの値のうちの 1 つのみが利用可能であった場合、単一の利用可能な値をベースラインとして使用した。p<0.05 のグループ差の間の唯一の有意なベースラインは、LDL-C(p=0.03)であった。

[1] 治験責任医師によって報告された人種。
 [2] 西洋地域には、オーストラリア、カナダ、オランダ、ニュージーランド、米国、および南アフリカが含まれる。
 [3] 東ヨーロッパ地域には、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、およびウクライナが含まれる。
 [4] アジア太平洋地域にはインドが含まれる。

10

20

【 0 3 9 0 】

試験経過観察期間の平均は 4 . 9 年で、最大 6 . 2 年であった。ベースラインから 1 年までのトリグリセリドの平均変化は、AMR 1 0 1 グループで - 1 8 . 3 % (- 3 9 . 0 mg / d L)、およびプラセボ群で + 2 . 2 % (4 . 5 mg / d L) であった；ベースラインからの平均低減 (ホッジス・レーマンアプローチを使用して推定される) は、AMR 1 0 1 グループでプラセボ群よりも 1 9 . 7 % 大きかった (4 4 . 5 mg / d L [0 . 5 0 mm o l / L] 大きい低減； P < 0 . 0 0 1)。ベースラインからの LDL コレステロールレベルの平均変化は、AMR 1 0 1 グループで 3 . 1 % (2 . 0 mg / d L [0 . 0 5 mm o l / L]) の増加、およびプラセボ群で 1 0 . 2 % (7 . 0 mg / d L [0 . 1 8 mm o l / L]) の増加であり、AMR 1 0 1 ではプラセボよりも 6 . 6 % (5 . 0 mg / d L [0 . 1 3 mm o l / L]) 低い増加 (P < 0 . 0 0 1) であった。

30

【 0 3 9 1 】

主要複合評価項目の分析：

合計 1 6 0 6 の判定された主要評価項目の第 1 のイベントが存在した。表 1 7 および図 3 A は、AMR 1 0 1 およびプラセボ群における心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、または不安定狭心症の第 1 の発生までの時間の主要有効性評価項目のカプランマイヤーイベント曲線を示し、差込図は、拡大された y 軸のデータを示す。すべての患者が分析に含まれ、2 つ以上のタイプの評価項目イベントを経験している患者は、各イベントのタイプでのそれらの第 1 の発生にカウントした。図 3 A に示される主要評価項目は、4 . 9 年の平均経過観察期間にわたって 4 . 8 % (9 5 % C I、3 . 1 ~ 6 . 5 %) の絶対リスク低減 (A A R) および 2 1 (9 5 % C I、1 5 ~ 3 3) の治療必要数 (N N T) で、AMR 1 0 1 患者の 1 7 . 2 %、対してプラセボ患者の 2 2 . 0 % (H R、0 . 7 5 ; 9 5 % C I、0 . 6 8 ~ 0 . 8 3 ; P < 0 . 0 0 1) で発生した。同様に、図 3 B は、経時的な、主要複合評価項目の累積発生率のカプランマイヤー推定値を示す。重要なことに、図 3 B は、5 年間にわたる主要複合評価項目の 2 5 % の相対リスク低減を示す。

40

50

【表 17】

表 17. 無作為化の日付からの主要な複合評価項目までの時間の層別分析 (ITT 集団)

評価項目	AMR101	プラセボ
統計値	(N=4089)	(N=4090)
主要複合評価項目、n (%) ¹	705 (17.2)	901 (22.0)
治療比較 ²		
ログランク検定からの P 値	0.00000001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ	0.752 (0.682~0.830)	
主要評価項目に寄与する構成要素、n (%) ³		
CV 死 ⁴	137 (3.4)	149 (3.6)
非致死性 MI ⁵	205 (5.0)	280 (6.8)
非致死性脳卒中	80 (2.0)	105 (2.6)
冠動脈血行再建	189 (4.6)	244 (6.0)
不安定狭心症による入院	94 (2.3)	123 (3.0)

略語: CI=信頼区間; CV=心血管; ECG=心電図; HR=ハザード比; ITT=治療対象; MI=心筋梗塞。

注: イベントのある患者数(n)は、各治療群(N)内の ITT 集団の患者数である。

1 主要複合評価項目は、CV 死、非致死性 MI、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および、侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定される不安定狭心症による入院を含む。

2 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

3 主要評価項目に寄与するイベントの患者の無作為化後の最初の発生に基づく。

4 CV 死は、判定された CV、および、因果関係が判定されていない死亡を含む。

5 非致死性 MI は、無症候性 MI を含み、これは、無症候性 MI を示す無作為化後の最初の ECG 追跡の日付に発生したと想定されている。

10

20

30

【0392】

図 4 は、各個別の評価項目の第 1 のイベントまでの時間として分析された主要評価項目の個別の構成要素を示す。主要複合評価項目イベント (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、または不安定狭心症いずれかの第 1 の発生までの時間) の HR および 95%CI が、図 4 の最初に示される。主要複合評価項目イベントに寄与しているかどうかに関係なく、個別の主要評価項目構成要素のイベントの各タイプの第 1 の発生までの時間の HR および 95%CI が、図 4 の下に別個に示される。

【0393】

全体として、プラセボ群の患者の 22.0% (901 / 4090) と比較して、AMR101 群の患者の 17.2% (705 / 4089) で主要評価項目イベントが発生した (HR 0.752 [95%CI: 0.682~0.830; p = 0.00000001]; 相対リスク低減 [RRR] 24.8%、および、治療必要数 [NNT] 21)。したがって、主要評価項目が満たされた。プラセボよりも AMR101の方が、主要な有害 CV イベント (すなわち、CV 死、非致死性 MI、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および、心筋虚血によって引き起こされると判定される不安定狭心症による入院) のリスクが統計的に有意に低かった。

40

【0394】

主要評価項目の感度分析

ITT および mITT 集団の感度分析は、原因未決定の死亡、治験薬の中止、治験薬の中止 + 30 日、最後の正常な ECG での無症候性 MI、および最後の正常な ECG の日付

50

と最初の示唆的な ECG の日付との間の中間点での無症候性 MI の患者を打ち切りとした。結果は一般的に一次分析と一致した、すなわち、AMR101の方がプラセボよりも主要な有害 CV イベントのリスクが有意に低かった。一次分析で行われるように、イベントまでの時間分析は、ITT 集団の 1 年目および 2 年目のランダムマークで実施した。2 年目のランダムマークにおいて AMR IOI の方がプラセボよりも主要な有害 CV イベントのリスクが有意に低かった (HR 0.799 [95% CI: 0.693 ~ 0.920; p = 0.0017])。

【0395】

主要な副次評価項目の分析：

表 18 および図 5 A は、AMR101 およびプラセボ群における心血管死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の第 1 の発生までの時間の重要副次有効性評価項目のカプランマイヤーイベント曲線を示し、差込図は、拡大された y 軸のデータを示す。すべての患者が分析に含まれ、2 つ以上のタイプの評価項目イベントを経験している患者は、各イベントのタイプでのそれらの第 1 の発生にカウントした。図 5 A に示される主要な副次有効性評価項目は、4.9 年の平均経過観察期間にわたって 3.6% (95% CI、2.1 ~ 5.0%) の絶対リスク低減および 28 (95% CI、20 ~ 47) の治療必要数で、AMR101 患者の 11.2%、対してプラセボ患者の 14.8% (HR、0.74; 95% CI、0.65 ~ 0.83; P < 0.001) で発生した。同様に、図 5 B は、経時的な、主要な副次複合評価項目の累積発生率のカプランマイヤー推定値を示す。重要なことに、図 5 B は、5 年間にわたる主要な副次複合評価項目の 26% の相対リスク低減を示す。

【表 18】

表 18. 無作為化の日付から主要複合評価項目までの時間の層別分析 (ITT 集団)

評価項目	AMR101	プラセボ
統計値	(N=4089)	(N=4090)
主要な副次複合評価項目、n(%) ¹	459 (11.2)	606 (14.8)
治療比較 ²		
ログランク検定からの P 値	0.0000006	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ	0.735 (0.651~0.830)	
重要副次評価項目に寄与する構成要素、n(%) ³		
CV 死 ⁴	149 (3.6)	167 (4.1)
非致死性 MI ⁵	230 (5.6)	325 (7.9)
非致死性脳卒中	80 (2.0)	114 (2.8)

略語:CI=信頼区間;CV=心血管;ECG=心電図;HR=ハザード比;ITT=治療対象;MACE=主要な有害冠動脈イベント;MI=心筋梗塞。

注:イベントのある患者数(n)は、各治療群(N)内の ITT 集団の患者数である。

1 重要副次複合(すなわち、ハード MACE)評価項目は、CV 死亡、非致死性 MI、および非致死性脳卒中を含む。

2 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

3 重要副次評価項目に寄与するイベントの患者の無作為化後の最初の発生に基づく。

4 CV 死は、判定された CV、および、因果関係が判定されていない死亡を含む。

5 非致死性 MI は、無症候性 MI を含み、これは、無症候性 MI を示す無作為化後の最初の ECG 追跡の日付に発生したと想定されている。

10

20

30

40

50

【0396】

全体として、プラセボ群の患者の14.8% (606 / 4090)と比較して、AMR 101群の患者の11.2% (459 / 4089)で重要副次評価項目イベントが発生した (HR 0.735 [95% CI: 0.651 ~ 0.830; p = 0.0000006]; RRR 26.5%、および、NNT 28)。したがって、重要副次評価項目が満たされた。プラセボよりもAMR 101の方が、ハードMACEイベント (CV死、非致死性MI、および非致死性脳卒中)のリスクが統計的に有意に低かった。

【0397】

副次評価項目の感度分析

一次分析で行われるような、ITT集団の重要副次評価項目の1年目および2年目のランドマークにおいて、イベントまでの時間分析が行われた。2年目のランドマークにおいて、AMR 101の方がプラセボよりも主要な有害CVイベントのリスクが有意に低かった (HR 0.831 [95% CI: 0.691 ~ 0.998; p = 0.00469])。 10

【0398】

主要評価項目および主要な副次評価項目の個別の構成要素

各々が独立した評価項目として分析される (例えば、同じ患者の任意の他の評価項目が最初に発生するまでの時間に関係なく、非致死性MIが最初に発生するまでの時間)、主要評価項目および重要副次評価項目の個別の構成要素の分析のフォレストプロットが、図6に提示される。AMR 101を支持するAMR 101とプラセボとの間の統計的に有意な差が、主要および重要副次評価項目の個別の構成要素の各々において観察された。 20

【0399】

死亡または非致死性の複合：心筋梗塞：プラセボ群の患者の12.4% (507 / 4090)と比較して、AMR 101群の患者の9.6% (392 / 4089)においてCV死または非致死性MIが発生した (HR 0.753 [95% CI: 0.660 ~ 0.859; p < 0.0001])。したがって、AMR 101の方がプラセボよりもCV死または非致死性MIのリスクが統計的に有意に低かった。

【0400】

致死性または非致死性心筋梗塞：プラセボ群の患者の8.7% (355 / 4090)と比較して、AMR 101群の患者の6.1% (250 / 4089)において任意のMI (無症候性MIを含む、致死性または非致死性MI)が発生した (HR 0.688 [95% CI: 0.585 ~ 0.808; p < 0.0001])。したがって、AMR 101の方がプラセボよりも任意のMIのリスクが統計的に有意に低かった。プラセボ群の患者の0.7% (29 / 4090)と比較して、AMR 101群の患者の0.7% (27 / 4089)において無症候性MIが発生した (p = 0.7590)。 30

【0401】

緊急または救急の冠動脈血行再建：プラセボ群の患者の7.8% (321 / 4090)と比較して、AMR 101群の患者の5.3% (216 / 4089)において非選択的冠動脈血行再建 (緊急または救急の冠動脈血行再建の複合として表される)が発生した (HR 0.653 [95% CI: 0.550 ~ 0.776; p < 0.0001])。したがって、AMR 101の方がプラセボよりも非選択的冠動脈血行再建のリスクが統計的に有意に低かった。 40

【0402】

心血管死：プラセボ群の患者の5.2% (213 / 4090)と比較して、AMR 101群の患者の4.3% (174 / 4089)においてCV死が発生した (HR 0.803 [95% CI: 0.657 ~ 0.981; p = 0.0315])。したがって、AMR 101の方がプラセボよりもCV死のリスクが統計的に有意に低かった。未決定と判定された原因を有する死亡および先行する主要評価項目イベントを有しない死亡は、判定されたCV死に含まれるとみなされた。

【0403】

不安定狭心症による入院：プラセボ群の患者の3.8% (157 / 4090)と比較し 50

て、AMR101群の患者の2.6% (108 / 4089)において不安定狭心症による入院が発生した (HR 0.679 [95% CI: 0.531 ~ 0.868; p = 0.0018])。したがって、AMR101の方がプラセボよりも不安定狭心症による入院のリスクが統計的に有意に低かった。

【0404】

致死性または非致死性脳卒中：プラセボ群の患者の3.3% (134 / 4090)と比較して、AMR101群の患者の2.4% (98 / 4089)において致死性または非致死性脳卒中が発生した (HR 0.720 [95% CI: 0.555 ~ 0.934; p = 0.0129])。したがって、AMR101の方がプラセボよりも致死性または非致死性脳卒中のリスクが統計的に有意に低かった。

10

【0405】

総死亡率、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の複合：プラセボ群の患者の16.9% (690 / 4090)と比較して、AMR101群の患者の13.4% (549 / 4089)において総死亡率、非致死性MI、または非致死性脳卒中が発生した (HR 0.772 [95% CI: 0.690 ~ 0.864; p = 0.0001])。したがって、AMR101の方がプラセボよりも総死亡率、非致死性MI、または非致死性脳卒中のリスクが統計的に有意に低かった。

【0406】

総死亡率：、プラセボ群の患者の7.6% (310 / 4090)と比較して、AMR101群の患者の6.7% (274 / 4089)において、事前指定された階層の最後の副次評価項目である総死亡率が発生した (HR 0.870 [95% CI: 0.739 ~ 1.023; p = 0.0915])。したがって、AMR101の方がプラセボよりも総死亡率のリスクが統計的に有意に低かった。

20

【0407】

全体的な死亡 (CV死、非CV死、未決定の死亡、および総死亡率を含む)の要約が表19に提示される。

【表19】

表 19. 安全性集団の全体的な死亡の要約

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
死亡の要約 ¹ 、n(%)			
総死亡率	274(6.7)	310(7.6)	584(7.1)
CV死(原因未決定の死亡を除く)	138(3.4)	180(4.4)	318(3.9)
非CV死	100(2.4)	97(2.4)	197(2.4)
原因未決定の死亡	36(0.9)	33(0.8)	69(0.8)

30

略語:CV=心血管。

注:CV 評価項目の主要有効性分析については、CV 死(原因未決定の死亡を除く)および原因未決定の死亡を

「CV 死」として組み合わせた。

【0408】

ベースラインにおける真性糖尿病患者、代謝症候群患者、およびグルコース代謝障害患者の主要評価項目

40

ベースラインにおける真性糖尿病患者、代謝症候群患者、およびグルコース代謝障害患者の主要評価項目の分析の結果が、ITT集団について表20に要約されている。

【表 20】

表 20. 無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別分析: 真性糖尿病患者、代謝症候群患者、またはグルコース代謝障害患者 (ITT 集団)

ベースライン状態 統計値	AMR101 n/N(%)	プラセボ n/N(%)	治療比較 ¹	
			ログランク検 定からの P 値	HR (95%CI) AMR101/プラセボ
真性糖尿病				
主要評価項目、n(%) ²	433/2394 (18.1)	536/2393 (22.4)	<0.0001	0.769 (0.677~0.873)
代謝症候群				
主要評価項目、n(%) ²	652/3792 (17.2)	829/3753 (22.1)	<0.0001	0.744 (0.671~0.824)
グルコース代謝障害				
主要評価項目、n(%) ²	257/1454 (17.7)	324/1517 (21.4)	0.0061	0.795 (0.675~0.937)

略語: CI=信頼区間; CV=心血管; ECG=心電図; HR=ハザード比; ITT=治療対象; MI=心筋梗塞。

注: イベントのある患者数(n)は、各治療群(N)内のベースライン状態を有する ITT 集団のイベントのある患者数である。患者は、2つ以上のベースライン状態分類で表され得る。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 主要評価項目に寄与するイベントの患者の無作為化後の最初の発生に基づく。主要評価項目は、CV 死、非致死性 MI、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、および、侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定される不安定狭心症による入院を含む。CV 死は、判定された CV、および、因果関係が判定されていない死亡を含む。非致死性 MI は、無症候性 MI を含み、これは、無症候性 MI を示す無作為化後の最初の ECG 追跡の日付に発生したと想定されている。

【0409】

ベースラインにおけるグルコース代謝障害患者の重要副次評価項目: ベースラインでのグルコース代謝障害のある患者において、プラセボ群の患者の 13.2% (201/1517) と比較して、AMR101 群の患者の 11.3% (164/1454) において重要副次評価項目イベントが発生した (HR 0.829 [95%CI: 0.675~1.020])。

【0410】

三次複合有効性分析: 各三次複合評価項目の層別化されたイベントまでの時間の分析の要約が表 21 に提示される。以下の三次複合評価項目の場合、HR および 95%CI は、プラセボよりも AMR101 の方が CV イベントのリスクが大幅に低いことを示唆している。

CV 死、非致死性 MI (無症候性 MI を含む)、非致死性脳卒中、24 時間の入院を必要とする心不整脈、または心停止の複合

CV 死、非致死性 MI (無症候性 MI を含む)、非選択的冠動脈血行再建 (緊急または救急の分類として定義される)、または侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症の複合

CV 死、非致死性 MI (無症候性 MI を含む)、非選択的冠動脈血行再建 (緊急または救急の分類として定義される)、侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症、非致死性脳卒中、または血管形成術、バイパス手術、もしくは動脈瘤修復などの介入を必要とする PVD の複合

CV 死、非致死性 MI (無症状 MI を含む)、非選択的冠動脈血行再建 (緊急または救急の分類として定義される)、侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされ

10

20

30

40

50

ると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症、介入を必要とする P V D、または 2 4 時間の入院を必要とする不整脈の複合

【表 2 1】

表 21. 無作為化の日付から三次複合評価項目までの時間の層別分析 (ITT 集団)

複合評価項目、n(%) ²	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	治療比較 ¹	
			ログランク検定からの P 値	HR (95%CI) AMR101/プラセボ
CV 死、 ³ 非致死性 MI、 ⁴ 非致死性脳卒中、心不整脈、または心停止	589 (14.4)	701 (17.1)	0.0004	0.82 (0.73~0.91)
CV 死 ³ 、非致死性 MI、 ⁴ 非選択的冠動脈血行再建 ⁵ 、または不安定狭心症 ⁶	513 (12.5)	656 (16.0)	<0.0001	0.76 (0.68~0.85)
CV 死 ³ 、非致死性 MI、 ⁴ 非選択的冠動脈血行再建 ⁵ 、不安定狭心症 ⁶ 、非致死性脳卒中、または介入を必要とする PVD	683 (16.7)	852 (20.8)	<0.0001	0.77 (0.70~0.86)
CV 死 ³ 、非致死性 MI、 ⁴ 非選択的冠動脈血行再建 ⁵ 、不安定狭心症 ⁶ 、介入を必要とする PVD、または心不整脈	741 (18.1)	844 (20.6)	0.0019	0.86 (0.78~0.94)
総死亡率または新たに出現した CHF	393 (9.6)	431 (10.5)	0.1281	0.90 (0.78~1.03)
CV 死 ³ または新たに出現した CHF	306 (7.5)	346 (8.5)	0.0808	0.87 (0.75~1.02)

略語:CHF=うっ血性心不全;CI=信頼区間;CV=心血管;ECG=心電図;HR=ハザード比;ITT=治療対象;MI=心筋梗塞;PVD=末梢血管疾患。

注:イベントのある患者数(n)は、各治療群(N)内の ITT 集団の患者数である。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 複合評価項目に寄与するイベントの患者の無作為化後の最初の発生に基づく。

3 CV 死は、判定された CV、および、因果関係が判定されていない死亡を含む。

4 非致死性 MI は、無症候性 MI を含み、これは、無症候性 MI を示す無作為化後の最初の ECG 追跡の日付に発生したと想定されている。

5 緊急または救急の分類の複合として表される。

【 0 4 1 1 】

事前指定されたサブグループの分析

選択事前指定されたサブグループの主要有効性転帰を、AMR101 およびプラセボ群で選択事前指定されたサブグループからの心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、または不安定狭心症の第 1 の発生までの時間の主要有効性評価項目の対応する HR および 95%CI とともに、図 7 および 8 に示す。選択事前指定されたサブグループの主要な副次有効性転帰を、AMR101 およびプラセボ群の選択事前指定されたサブグループからの心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、または不安定狭心症の第 1 の発生までの時間の主要な副次有効性評価項目の対応する HR および 95%CI とともに、図 9 および 10 に示す。重要なことに、図 7 ~ 図 10 は、対象のベースライントリグリセリドレベル(例えば、150 対 < 150 mg / d L、または 200 もしくは < 200 mg / d L)が、主要または主要な副次有効性評価項目に影響しなかったことを示す。

10

20

30

40

50

【0412】

この結論は、図11Aおよび図11Bの組み合わせによってさらに実証され、それは、1年での150mg/dL超または150mg/dL以下の治療中のトリグリセリドレベルの達成が、AMR101対プラセボの有効性に影響しなかったことを示す。特に、図11Aおよび図11Bは、1年での達成されたトリグリセリドレベル（例えば、150mg/dL超または150mg/dL以下）による主要および主要な副次評価項目を示す（例えば、AMR101を受けていた1年後に150mg/dL超または150mg/dL以下のトリグリセリドレベルを有する患者）。図11Aは、1年での達成されたトリグリセリドを有する患者のAMR101治療群、およびプラセボ群における心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、または不安定狭心症の第1の発生までの時間の主要評価項目のカプランマイヤー曲線である。反対に、図11Bは、1年での達成されたトリグリセリドを有する患者のAMR101治療群、およびプラセボ群における心血管死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の第1の発生までの時間の主要な副次評価項目のカプランマイヤーイベント曲線である。重要なことに、図11Aおよび図11Bは、1年目の対象のトリグリセリドレベルに関係なく、対象が、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、または不安定狭心症の第1の発生までの時間の統計的に有意な低減を経験したことを示す。無作為化後1年での150mg/dL以上または150mg/dL未満のトリグリセリドレベルの達成はまた、主要または主要な副次有効性評価項目に関して、プラセボと比較してAMR101の有効性に影響はなかった。事後分析では、プラセボを受けた患者に、1年でLDLコレステロールレベルの増加があったか、またはLDLコレステロールレベルの変化なしもしくは低減があったかどうかに従う主要評価項目に関して、プラセボを比較したAMR101の利益の実質的な差は観察されなかった。

10

20

【0413】

図12は、評価項目の事前指定された階層的試験を示す；あらゆる原因による死（総死亡率とも称される）の最後の階層的副次評価項目を除き、心血管死を含む、他のすべての個別および複合虚血評価項目は、AMR101によって著しく低減された（4.3%対5.2%；HR、0.80；95%CI、0.66～0.98；P=0.03）。総死亡率は、それぞれ、AMR101およびプラセボ群で、6.7%対7.6%（HR、0.87；95%CI、0.74～1.02；P=0.09）であった。図12の事前指定された評価項目の各々について、1日当たり4gのイコサペントエチルは、主要複合評価項目の25%、副次複合評価項目の26%、心血管死または非致死性心筋梗塞の複合の25%、致死性または非致死性心筋梗塞の31%、緊急または救急血行再建の35%、心血管死の20%、不安定狭心症による入院の32%、致死性または非致死性脳卒中の28%のRRR、総死亡率、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の複合の23%の低減、および最後に、総死亡率の13%の低減を提供する。

30

【0414】

選択された三次転帰の結果を表22に示す。三次評価項目の、判定された心臓突然死は、2.1%対1.5%であった（HR、0.69；95%CI、0.50～0.96）。

40

【表 2 2】

表 22. 選択された事前指定され判定された三次評価項目

三次評価項目	イコサペントエチル n/N (%)	プラセボ n/N (%)	HR (95%CI)
ベースラインでの糖尿病を有する患者の主要評価項目	433/2394 (18.1%)	536/2393 (22.4%)	0.77 (0.68, 0.87)
新たな心不全	169/4089 (4.1%)	176/4090 (4.3%)	0.95 (0.77, 1.17)
入院を必要とする新たな心不全	141/4089 (3.4%)	144/4090 (3.5%)	0.97 (0.77, 1.22)
一過性虚血性発作	64/4089 (1.6%)	48/4090 (1.2%)	1.32 (0.91, 1.92)
PVDによる切断	22/4089 (0.5%)	21/4090 (0.5%)	1.04 (0.57, 1.89)
頸動脈血行再建	31/4089 (0.8%)	26/4090 (0.6%)	1.18 (0.70, 1.98)
冠動脈血行再建	376/4089 (9.2%)	544/4090 (13.3%)	0.66 (0.58, 0.76)
緊急血行再建	41/4089 (1.0%)	65/4090 (1.6%)	0.62 (0.42, 0.92)
救急血行再建	181/4089 (4.4%)	268/4090 (6.6%)	0.66 (0.54, 0.79)
選択的血行再建	194/4089 (4.7%)	278/4090 (6.8%)	0.68 (0.57, 0.82)
救済血行再建	0/4089 (0.0%)	2/4090 (0.0%)	0.00 (0.00, -)
≥24時間の入院を必要とする心不整脈	188/4089 (4.6%)	154/4090 (3.8%)	1.21 (0.97, 1.49)
心停止	22/4089 (0.5%)	42/4090 (1.0%)	0.52 (0.31, 0.86)
心臓突然死	61/4089 (1.5%)	87/4090 (2.1%)	0.69 (0.50, 0.96)
虚血性脳卒中	80/4089 (2.0%)	122/4090 (3.0%)	0.64 (0.49, 0.85)
出血性脳卒中	13/4089 (0.3%)	10/4090 (0.2%)	1.28 (0.56, 2.93)
糖尿病の新たな発症 ^[1]	65/1695 (3.8%)	63/1697 (3.7%)	1.04 (0.73, 1.47)
新規発症高血圧	13/4089 (0.3%)	15/4090 (0.4%)	0.86 (0.41-1.80)
末梢動脈疾患	156/4089 (3.8%)	159/4090 (3.9%)	0.97 (0.78-1.21)

[1] ベースラインで糖尿病を有する患者は、この評価項目分析から除外する。

【0 4 1 5】

新たに出現したうっ血性心不全イベント：表 2 2 に示すように、プラセボ群の患者の 4.3% (176 / 4090) と比較して、AMR 101 群の患者の 4.1% (169 / 4089) において新たに出現した CHF イベントが発生した (HR 0.95 [95% CI: 0.77 ~ 1.17])。プラセボ群の患者の 3.5% (144 / 4090) と比較して、AMR 101 群の患者の 3.4% (141 / 4089) において、入院を必要とする新たに出現した CHF イベントが発生した (HR 0.97 [95% CI: 0.77 ~ 1.22])。

【0 4 1 6】

一過性虚血性発作イベント：表 2 2 に示すように、プラセボ群の患者の 1.2% (48 / 4090) と比較して、AMR 101 群の患者の 1.6% (64 / 4089) において

10

20

30

40

50

T I A イベントが発生した (H R 1 . 3 2 [9 5 % C I : 0 . 9 1 ~ 1 . 9 2]) 。

【 0 4 1 7 】

末梢血管疾患による切断イベント：表 2 2 に示すように、プラセボ群の患者の 0 . 5 % (2 1 / 4 0 9 0) と比較して、A M R 1 0 1 群の患者の 0 . 5 % (2 2 / 4 0 8 9) において P V D による切断イベントが発生した (H R 1 . 0 4 [9 5 % C I : 0 . 5 7 ~ 1 . 8 9]) 。

【 0 4 1 8 】

冠動脈血行再建イベント：表 2 2 に示すように、プラセボ群の患者の 1 3 . 3 % (5 4 4 / 4 0 9 0) と比較して、A M R 1 0 1 群の患者の 9 . 2 % (3 7 6 / 4 0 8 9) において冠動脈血行再建イベントが発生した。プラセボ群の患者の 1 . 6 % (6 5 / 4 0 9 0) と比較して、A M R 1 0 1 群の患者の 1 . 0 % (4 1 / 4 0 8 9) において緊急血行再建イベントが発生した (H R 0 . 6 2 [9 5 % C I : 0 . 4 2 ~ 0 . 9 2]) 。

プラセボ群の患者の 6 . 6 % (2 6 8 / 4 0 9 0) と比較して、A M R 1 0 1 群の患者の 4 . 4 % (1 8 1 / 4 0 8 9) において救急血行再建イベントが発生した (H R 0 . 6 6 [9 5 % C I : 0 . 5 4 ~ 0 . 7 9]) 。

プラセボ群の患者の 6 . 8 % (2 7 8 / 4 0 9 0) と比較して、A M R 1 0 1 群の患者の 4 . 7 % (1 9 4 / 4 0 8 9) において選択的血行再建イベントが発生した (H R 0 . 6 8 [9 5 % C I : 0 . 5 7 ~ 0 . 8 2]) 。

10

【 0 4 1 9 】

2 4 時間の入院を必要とする心不整脈イベント：表 2 2 に示すように、プラセボ群の患者の 3 . 8 % (1 5 4 / 4 0 9 0) と比較して、A M R 1 0 1 群の患者の 4 . 6 % (1 8 8 / 4 0 8 9) において、2 4 時間の入院を必要とする心不整脈イベントが発生した (H R 1 . 2 1 [9 5 % C I : 0 . 9 7 ~ 1 . 4 9]) 。

20

【 0 4 2 0 】

プラセボ群の患者の 2 . 1 % (8 4 / 4 0 9 0) と比較して、A M R 1 0 1 群の患者の 3 . 1 % (1 2 7 / 4 0 8 9) において、2 4 時間の入院を必要とする心房細動または心房粗動イベントが発生した (H R 1 . 5 0 [9 5 % C I : 1 . 1 4 ~ 1 . 9 8]) 。

H R および 9 5 % C I は、プラセボよりも A M R 1 0 1 の方が心房細動または心房粗動イベントのリスクが高いことを示唆している。

【 0 4 2 1 】

選択された心不整脈評価項目イベントまでの時間の結果を表 2 3 に示す。

30

40

50

【表 2 3】

表 23. 無作為化の日付から心不整脈評価項目までの時間の層別分析 (ITT 集団)

複合評価項目、n(%) ²	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	治療比較 ¹	
			ログランク検定 からの P 値	HR(95%CI) AMR101/プラセボ
CV 死、 ³ 非致死性 MI、 ⁴ 非致死性脳卒中、心不整脈、または心停止	589(14.4)	701(17.1)	0.0004	0.82(0.73~0.91)
CV 死 ³ 、非致死性 MI、 ⁴ 非選択的冠動脈血行再建、 ⁵ または不安定狭心症 ⁶	513(12.5)	656(16.0)	<0.0001	0.76(0.68~0.85)
CV 死 ³ 、非致死性 MI ⁴ 、非選択的冠動脈血行再建、 ⁵ 不安定狭心症、 ⁶ 非致死性脳卒中、または介入を必要とする PVD	683(16.7)	852(20.8)	<0.0001	0.77(0.70~0.86)
CV 死 ³ 、非致死性 MI、 ⁴ 非選択的冠動脈血行再建、 ⁵ 不安定狭心症、 ⁶ 介入を必要とする PVD、または心不整脈	741(18.1)	844(20.6)	0.0019	0.86(0.78~0.94)
総死亡率または新たに出現した CHF	393(9.6)	431(10.5)	0.1281	0.90(0.78~1.03)
CV 死 ³ または新たに出現した CHF	306(7.5)	346(8.5)	0.0808	0.87(0.75~1.02)

略語:CHF=うっ血性心不全;CI=信頼区間;CV=心血管;ECG=心電図;HR=ハザード比;ITT=治療対象;MI=心筋梗塞;PVD=末梢血管疾患。

注:イベントのある患者数(n)は、各治療群(N)内の ITT 集団の患者数である。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 複合評価項目に寄与するイベントの患者の無作為化後の最初の発生に基づく。

3 CV 死は、判定された CV、および、因果関係が判定されていない死亡を含む。

4 非致死性 MI は、無症候性 MI を含み、これは、無症候性 MI を示す無作為化後の最初の ECG 追跡の日付に発生したと想定されている。

5 緊急または救急の分類の複合として表される。

【0 4 2 2】

心停止イベント:表 2 3 に示すように、プラセボ群の患者の 1.0% (42 / 4090) と比較して、AMR101 群の患者の 0.5% (22 / 4089) において心停止イベントが発生した (HR 0.52 [95%CI: 0.31~0.86])。

【0 4 2 3】

心臓突然死:表 2 3 に示すように、プラセボ群の患者の 2.1% (87 / 4090) と比較して、AMR101 群の患者の 1.5% (61 / 4089) において心臓突然死イベントが発生した (HR 0.69 [95%CI: 0.50~0.96])。

【0 4 2 4】

脳卒中イベント:表 2 3 に示すように、プラセボ群の患者の 3.0% (122 / 4090) と比較して、AMR101 群の患者の 2.0% (80 / 4089) において虚血性脳卒中イベントが発生した (HR 0.64 [95%CI: 0.49~0.85])。プラセボ群の患者の 0.2% (10 / 4090) と比較して、AMR101 群の患者の 0.3% (13 / 4089) において出血性脳卒中イベントが発生した (HR 1.28 [95%CI: 0.56~2.93])。

【0 4 2 5】

10

20

30

40

50

新規発症2型糖尿病イベント：表23に示すように、プラセボ群の患者の3.7% (63 / 1697)と比較して、AMR101群の患者の3.8% (65 / 1695)において新規発症2型糖尿病イベント(すなわち、治療/経過観察中に新たに診断された)が発生した(HR 1.04 [95% CI: 0.73 ~ 1.47])。

【0426】

新規発症高血圧イベント：表23に示すように、プラセボ群の患者の0.4% (15 / 4090)と比較して、AMR101群の患者の0.3% (13 / 4089)において、プログラムによって決定された(すなわち、判定されていない)新規発症高血圧イベント(すなわち、治療/経過観察中に、ベースライン病歴所見、TEAE所見、および併用薬の指示を考慮して新たに診断された収縮期 140 mmHgの血圧または拡張期 90 mmHgの血圧)が発生した(HR 0.86 [95% CI: 0.41 ~ 1.80])。

【0427】

末梢動脈疾患：表23に示すように、プラセボ群の患者の3.9% (159 / 4090)と比較して、AMR101群の患者の3.8% (156 / 4089)において末梢動脈疾患が発生した(HR 0.97 [95% CI: 0.78 ~ 1.21])。

【0428】

ベースラインからの追加のバイオマーカーの分析：

1年目までの追加のバイオマーカーへの影響を表24に示す。

【表24】

表24. ベースラインから1年までのバイオマーカーへの影響

バイオマーカー	イコサペントエチル (N=4089) 中央値		プラセボ (N=4090) 観察された		1年目のグループ間差の中央値		
	ベースライン		ベースライン		ベースラインからの絶対変化	ベースラインからの変化%	変化% P値
	イン	1年目	イン	1年目			
トリグリセリド (mg/dL)	216.5	175.0	216.0	221.0	-44.5	-19.7	<0.0001
非HDL-C(mg/dL)	118.0	113.0	118.5	130.0	-15.5	-13.1	<0.0001
LDL-C(mg/dL)	74.5	77.0	76.0	84.0	-5.0	-6.6	<0.0001
HDL-C(mg/dL)	40.0	39.0	40.0	42.0	-2.5	-6.3	<0.0001
アポB(mg/dL)	82.0	80.0	83.0	89.0	-8.0	-9.7	<0.0001
hsCRP(mg/L)	2.2	1.8	2.1	2.8	-0.9	-39.9	<0.0001
EPA(μg/mL)	26.1	144.0	26.1	23.3	114.9	358.8	<0.0001

【0429】

経時的な中央値TGのプロットを図13に示す。AMR101群では、評価された各時点においてTGのベースラインからの中央値パーセント低減が観察され、プラセボとの差は各時点において有意であった。ベースラインから1年までのTGの中央値パーセント変化は、AMR101群で-18.3% (-39.0 mg/dL)、プラセボ群で2.2% (4.5 mg/dL)であり、ベースラインからのパーセント変化の中央値差は-19.7%であった(ホッジス・レーマン推定量; p < 0.0001)。

【0430】

ベースラインから最後の研究値までのTGの中央値パーセント変化は、AMR101群で-21.6% (-45.0 mg/dL)、プラセボ群で-6.5% (-13.0 mg/dL)であり、ベースラインからのパーセント変化の中央値差は-14.1%であり(ホッジス・レーマン推定量; p < 0.0001)、これは治療間のすべての可能な個々の患者間の差を比較したものである。

【0431】

経時的な中央値LDL-C（ホブキンス近似）のプロットを図14に示す。AMR101群では、評価された各時点において近似LDL-C（ホブキンス）のベースラインからの中央値パーセント低減が観察され、プラセボとの差は各時点において有意であった。ベースラインから1年までの近似LDL-C（ホブキンス）の中央値パーセント変化は、AMR101群で-1.2%（-1.1mg/dL）、プラセボ群で10.9%（9.3mg/dL）であり、ベースラインからのパーセント変化の中央値差は-11.4%であった（ホッジス・レーマン推定量； $p < 0.0001$ ）。ベースラインから最後の研究値までの近似LDL-C（ホブキンス）の中央値パーセント変化は、AMR101群で-1.2%（-1.0mg/dL）、プラセボ群で6.5%（5.7mg/dL）であり、ベースラインからのパーセント変化の中央値差は-7.4%であった（ホッジス・レーマン推定量； $p < 0.0001$ ）。

10

【0432】

ITT集団の経時的な脂質、リポタンパク質、および炎症マーカーへの影響を表25に示す。

20

30

40

50

【表 25】

表 25. ITT 集団の経時的な脂質、リポタンパク質、および炎症性マーカーのデータ

バイオマーカー	イコサペントエチル(N=4089)				プラセボ(N=4090)				グループ間差		
	観測値 の中央 値	絶対変 化の中 央値	ベース からの 変化%の 中央値	変化%の 中央値 P 値 ^[1]	観測値 の中央 値	絶対変 化の中 央値	ベース からの 変化%の 中央値	変化%の 中央値 P 値 ^[1]	ベースラ インから の絶対変 化の中央 値 ^[2]	ベースラ インから の変化%の 中央値 ^[2]	変化%の中 央値 P 値 ^[3]
ベースライ ン	216.5				216.0						
トリグリセ リド (mg/dL)	177.0	-37.5	-18.6	<0.001	221.0	5.5	2.7	<0.001	-45.5	-20.1	<0.001
4ヶ月目	175.0	-39.0	-18.3	<0.001	221.0	4.5	2.2	<0.001	-44.5	-19.7	<0.001
1年目	173.0	-38.5	-18.9	<0.001	220.0	4.3	2.1	<0.001	-43.8	-19.7	<0.001
2年目	167.0	-44.0	-21.7	<0.001	212.0	1.0	0.4	<0.001	-45.5	-20.3	<0.001
3年目	163.0	-42.5	-21.7	<0.001	200.0	-7.0	-3.7	>0.99	-38.0	-17.4	<0.001
4年目	158.0	-38.0	-20.0	<0.001	193.0	-3.0	-1.5	0.23	-33.5	-16.7	<0.001
5年目	170.0	-45.0	-21.6	<0.001	202.0	-13.0	-6.5	<0.001	-32.0	-14.1	<0.001
最後の来院											
ベースライ ン	118.0				118.5						
非 HDL-C (mg/dL)	113.0	-4.5	-4.0	<0.001	128.0	9.5	8.2	<0.001	-14.3	-12.2	<0.001
4ヶ月目	113.0	-4.0	-3.6	<0.001	130.0	12.0	10.4	<0.001	-15.5	-13.1	<0.001
1年目	113.0	-3.5	-3.1	0.002	129.0	11.5	9.8	<0.001	-14.5	-12.5	<0.001
2年目	112.0	-4.8	-4.2	<0.001	128.0	10.5	9.2	<0.001	-14.5	-12.4	<0.001
3年目	110.5	-5.0	-4.2	<0.001	126.0	9.5	8.1	<0.001	-14.0	-12.0	<0.001
4年目	109.0	-5.0	-4.4	0.004	123.0	7.0	6.1	<0.001	-11.0	-9.9	<0.001
5年目	112.0	-5.0	-4.4	<0.001	124.0	6.0	5.1	<0.001	-10.0	-8.6	<0.001
最後の来院											
次によ来す る LDL-C (mg/dL) ^[4]	74.0				76.0						
ベースライ ン	77.0	2.0	3.1	<0.001	84.0	7.0	10.2	<0.001	-5.0	-6.6	<0.001
1年目	77.0	2.0	3.1	<0.001	84.0	7.0	10.2	<0.001	-5.0	-6.6	<0.001
最後の来院											
ベースライ ン	85.8				86.7						
LDL-C ホ ブキンス (mg/dL)	83.6	-1.6	-2.0	0.01	93.7	7.3	8.7	<0.001	-8.7	-10.3	<0.001
4ヶ月目	85.3	-1.1	-1.2	0.06	95.8	9.3	10.9	<0.001	-9.6	-11.4	<0.001
1年目	85.5	-0.1	-0.2	<0.001	96.1	9.5	11.4	<0.001	-9.4	-11.1	<0.001
2年目	84.6	-1.0	-1.2	0.01	95.7	9.0	10.5	<0.001	-8.7	-10.4	<0.001
3年目	83.6	-0.5	-0.6	0.07	94.7	8.8	10.1	<0.001	-8.9	-10.6	<0.001
4年目	82.2	-0.8	-0.7	0.23	91.6	6.2	6.9	<0.001	-6.6	-8.0	<0.001
5年目	84.0	-1.0	-1.2	0.14	92.1	5.7	6.5	<0.001	-6.2	-7.4	<0.001
最後の来院											
ベースライ ン	40.0				40.0						
HDL- C(mg/dL)	39.0	-1.0	-2.8	<0.001	42.0	2.0	4.7	<0.001	-3.0	-7.2	<0.001
4ヶ月目	39.0	-1.0	-2.6	<0.001	42.0	1.5	3.8	<0.001	-2.5	-6.3	<0.001
1年目	40.0	0.0	0.0	0.21	42.0	1.5	4.2	<0.001	-2.0	-4.6	<0.001
2年目	40.0	0.0	0.0	0.006	42.0	1.5	4.0	<0.001	-1.5	-3.8	<0.001
3年目	40.5	0.5	1.0	<0.001	43.0	2.0	4.8	<0.001	-1.5	-3.9	<0.001
4年目	41.0	0.0	0.0	0.02	43.0	1.5	3.0	<0.001	-1.5	-3.0	<0.001
5年目	41.0	1.0	2.5	<0.001	42.0	2.0	5.7	<0.001	-1.0	-3.0	<0.001
最後の来院											
ベースライ ン	82.0				83.0						
アポ B(mg/dL)	80.0	-2.0	-2.5	0.05	89.0	6.0	7.8	<0.001	-8.0	-9.7	<0.001
2年目	80.0	-2.0	-2.5	0.06	86.0	4.0	4.5	<0.001	-5.0	-6.7	<0.001
最後の来院											
ベースライ ン	2.2				2.1						
hsCRP(mg/L)	1.8	-0.2	-13.9	0.04	2.8	0.5	32.3	<0.001	-0.9	-39.9	<0.001
2年目	1.8	-0.2	-12.6	0.75	2.8	0.4	29.9	<0.001	-0.8	-37.6	<0.001
最後の来院											
ベースライ ン	0.8				0.8						
Log hsCRP(mg/L)	0.6	-0.1	-21.8	<0.0001	1.0	0.3	0.0	0.9203	-0.4	-22.5	<0.0001
2年目	0.6	-0.1	-23.1	<0.0001	1.0	0.3	-4.0	0.0481	-0.4	-21.2	<0.0001
最後の来院											
ベースライ ン	26.1				26.1						
EPA(μ g/mL) ^[5]	144.0	112.6	393.5	<0.001	23.3	-2.9	-12.8	<0.001	114.9	358.8	<0.001
1年目											

10

20

30

40

【0433】

安全性の結果

この研究の結果は、以下の表 26 および 27 に示されるように、この研究の安全性集団で新たなまたは予期しない重要な悪影響が観察されなかったことを示した。これらの結論は、独立した DMC による総括の結論および四半期ごとの安全性総括の結論と一致している。

【表 2 6】

表 26. 安全性集団の治療中に発生する有害イベントの概要

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	p値 ^[1]
少なくとも1つのTEAEを有する対象 ^[2] 、n(%)	3343 (81.8%)	3326 (81.3%)	0.63
深刻なTEAE	1252 (30.6%)	1254 (30.7%)	0.98
治験薬の中止につながるTEAE ^[3]	321 (7.9%)	335 (8.2%)	0.60
治験薬の中止につながる深刻なTEAE ^[3]	88 (2.2%)	88 (2.2%)	1.00
死につながる深刻なTEAE ^[4]	94 (2.3%)	102 (2.5%)	0.61

注:治療中に発生する有害イベント(TEAE)は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後30日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義される。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づいている。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれない。

[1]フィッシャーの正確検定からのP値。

[2]すべての有害イベントは、国際医薬用語集(MedDRAバージョン20.1)を使用してコード化される。

[3]治験薬の中止には、30日間以上、研究中に薬物を服用しておらず(ODIS)、治験薬を再開した患者が除外される。

[4]器官別大分類ごとの死につながる最も一般的な深刻なTEAEは、新生物(1.1%);感染症および寄生虫症(0.4%);呼吸器、胸部、および縦隔障害(0.2%);心臓障害(0.2%);ならびに血管障害(0.1%)であった。VASCEPA(登録商標)患者のうちの3名(0.1%)およびプラセボ患者のうちの15名(0.4%)で発生した、心臓疾患を除く器官別大分類ごとの死につながる深刻なTEAEは、治療群全体で統計的に有意ではなかった(p=0.008)。

10

20

【表 2 7】

表 27. 基本語ごとの深刻な出血の治療中に発生する有害イベント。

基本語	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	p値 ^[1]
出血関連障害	111 (2.7%)	85 (2.1%)	0.06
胃腸出血	62 (1.5%)	47 (1.1%)	0.15
中枢神経系出血	14 (0.3%)	10 (0.2%)	0.42
他の出血	41 (1.0%)	30 (0.7%)	0.19

注:治療中に発生する有害イベント(TEAE)は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後30日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義される。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された対象の数に基づいている。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれない。

すべての有害イベントは、国際医薬用語集(MedDRAバージョン20.1)を使用してコード化される。

[1]フィッシャーの正確検定。

30

【0 4 3 4】

5%で発生する有害イベントを表28に報告する。プラセボと比較して、AMR101は心房細動(5.3%対3.9%)、および末梢性浮腫(6.5%対5%)の有意により高い率と関連していたが、下痢(9%対11.1%)、貧血(4.7%対5.8%)、および消化器系の有害イベント(33.0%~35.1%)のより低い率とは関連していなかった。心不全(4.1%対4.3%)の事前指定され判定された三次評価項目において有意差はなかった。入院を必要とする心房細動または心房粗動の事前指定され判定された三次評価項目は、プラセボ群よりもAMR101グループでより一般的であった(3.1%対2.1%; P=0.004)。

40

【表 2 8】

表 28. 安全性集団の基本語別のいずれかの治療群で最も頻繁に治療中に発生する有害イベント(≧5%)を

基本語	有する患者数(%)		P 値 ^[1]
	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	
下痢	367 (9.0%)	453 (11.1%)	0.002
背部痛	335 (8.2%)	309 (7.6%)	0.29
高血圧	320 (7.8%)	344 (8.4%)	0.35
鼻咽頭炎	314 (7.7%)	300 (7.3%)	0.56
関節痛	313 (7.7%)	310 (7.6%)	0.90
上気道感染症	312 (7.6%)	320 (7.8%)	0.77
気管支炎	306 (7.5%)	300 (7.3%)	0.80
胸痛	273 (6.7%)	290 (7.1%)	0.48
末梢性浮腫	267 (6.5%)	203 (5.0%)	0.002
肺炎	263 (6.4%)	277 (6.8%)	0.56
インフルエンザ	263 (6.4%)	271 (6.6%)	0.75
呼吸困難	254 (6.2%)	240 (5.9%)	0.52
尿路感染症	253 (6.2%)	261 (6.4%)	0.75
咳	241 (5.9%)	241 (5.9%)	1.00
変形性関節症	241 (5.9%)	218 (5.3%)	0.27
めまい	235 (5.7%)	246 (6.0%)	0.64
四肢の痛み	235 (5.7%)	241 (5.9%)	0.81
白内障	233 (5.7%)	208 (5.1%)	0.22
疲労	228 (5.6%)	196 (4.8%)	0.11
便秘	221 (5.4%)	149 (3.6%)	<0.001
心房細動	215 (5.3%)	159 (3.9%)	0.003
狭心症	200 (4.9%)	205 (5.0%)	0.84
貧血	191 (4.7%)	236 (5.8%)	0.03

10

20

注:治療中に発生する有害イベント(TEAE)は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義される。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づいている。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれない。

すべての有害イベントは、国際医薬用語集(MedDRA バージョン 20.1)を使用してコード化される。

[1]フィッシャーの正確検定からの P 値。

【0 4 3 5】

2%で発生する深刻な治療中に発生するイベントを表 2 9 に報告する。

30

【表 2 9】

表 29. 基本語別のいずれかの治療群)における深刻な治療中に発生する有害イベント(≧2%)を有する患

基本語	者数(%)		p 値 ^[1]
	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	
肺炎	105 (2.6%)	118 (2.9%)	0.42

注:治療中に発生する有害イベント(TEAE)は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義される。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された対象の数に基づいている。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれない。すべての有害イベントは、国際医薬用語集(MedDRA バージョン 20.1)を使用してコード化される。

[1]フィッシャーの正確検定。

40

【0 4 3 6】

動脈細動または心房粗動による入院からの判定されたイベントを、表 3 0 に報告する。

50

【表 3 0】

表 30. 基本語別のいずれかの治療群における深刻な治療中に発生する有害イベント(≧2%)を有する患者数(%)

基本語	者数(%)		p 値 ^[1]
	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	
明確に判定された心房細動/粗動 ^[1]	127(3.1%)	84(2.1%)	0.0037

注:治療中に発生する有害イベント(TEAE)は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義される。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された対象の数に基づいている。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれない。

すべての有害イベントは、国際医薬用語集(MedDRA バージョン 20.1)を使用してコード化される。

[1]フィッシャーの正確検定。

10

【0 4 3 7】

いずれかの治療群における胃腸 TEAS の忍容性を、表 3 1 に報告する。

【表 3 1】

表 31. 胃腸 TEAS の忍容性

主要器官別大分類基本語	イコサペントエチル		P 値 ^[1]
	(N=4089)	プラセボ (N=4090)	
胃腸障害	1350(33.0%)	1437(35.1%)	0.04
下痢	367(9.0%)	453(11.1%)	0.002
便秘	221(5.4%)	149(3.6%)	<0.001
吐き気	190(4.6%)	197(4.8%)	0.75
胃食道逆流症	124(3.0%)	118(2.9%)	0.70

注:治療中に発生する有害イベント(TEAE)は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義される。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づいている。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれない。

すべての有害イベントは、国際医薬用語集(MedDRA バージョン 20.1)を使用してコード化される。

[1]フィッシャーの正確検定からの P 値。

20

30

【0 4 3 8】

出血の治療中に発生する深刻な有害イベントをグループ化すると、割合は、AMR 1 0 1 グループで 2.7%、対してプラセボ群では 2.1%(P = 0.06)であったが、いずれのグループにも致命的な出血イベントはなく、判定された出血性脳卒中(0.3%対 0.2%; P = 0.55)、深刻な中枢神経系出血(0.3%対 0.2%; P = 0.42)、または胃腸出血(1.5%対 1.1%; P = 0.15)の有意な増加はなかった。表 3 2 は、基本語ごとの深刻な出血の治療中に発生する有害イベントを示す。

40

50

【表 3 2 - 1】

表 32. カテゴリ別および基本語ごとの深刻な出血の治療中に発生する有害イベントの評価。

	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	P値 ^[1]
出血関連障害を有する患者 ^[2]	111 (2.7%)	85 (2.1%)	0.06
カテゴリ別			
胃腸出血 ^[3]	62 (1.5%)	47 (1.1%)	0.15
中枢神経系出血 ^[4]	14 (0.3%)	10 (0.2%)	0.42
他の出血 ^[5]	41 (1.0%)	30 (0.7%)	0.19
基本語ごと			
胃腸出血	26 (0.6%)	20 (0.5%)	0.38
直腸出血	10 (0.2%)	6 (0.1%)	0.33
硬膜下血腫	9 (0.2%)	5 (0.1%)	0.30
血尿	8 (0.2%)	4 (0.1%)	0.27
鼻血	7 (0.2%)	4 (0.1%)	0.39
下部胃腸出血	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0.75
処置後の出血	5 (0.1%)	3 (0.1%)	0.51
出血性貧血	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0.22
胃潰瘍出血	3 (0.1%)	1 (0.0%)	0.37
吐血	3 (0.1%)	0 (0.0%)	0.12
痔核出血	3 (0.1%)	1 (0.0%)	0.37
下血	3 (0.1%)	4 (0.1%)	>0.99
上部胃腸出血	3 (0.1%)	3 (0.1%)	>0.99
憩室腸出血	3 (0.1%)	3 (0.1%)	>0.99
出血性ショック	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
出血性膀胱炎	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
くも膜下出血	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
硬膜下出血	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
外傷性血腫	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
十二指腸潰瘍出血	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
大動脈瘤破裂	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
斑状出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 2】

溢血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
胃出血	1 (0.0%)	3 (0.1%)	0.62	
出血性胃腸血管異形成	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
性器出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
血便	1 (0.0%)	2 (0.0%)	>0.99	
血腫	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	10
咯血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
出血性変化脳卒中	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
血胸	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	
腹腔内出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
大腸出血	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	
マロリーワイス症候群	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
月経過多	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	20
出血性膵炎	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
消化性潰瘍出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
処置後の血腫	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	
網膜出血	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	
後腹膜出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
潰瘍出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50	
膀胱出血	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	30
関節血症	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	
脳挫傷	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0.50	
頭蓋内出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	
カテーテル部位出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	
口内出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	
食道出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99	40

【表 3 2 - 3】

脳出血	0(0.0%)	2(0.0%)	0.50
心膜出血	0(0.0%)	1(0.0%)	>0.99
処置後の血尿	0(0.0%)	1(0.0%)	>0.99
腎出血	0(0.0%)	1(0.0%)	>0.99
後腹膜血腫	0(0.0%)	1(0.0%)	>0.99
外傷性頭蓋内出血	0(0.0%)	1(0.0%)	>0.99
憩室炎腸出血	0(0.0%)	1(0.0%)	>0.99
出血性十二指腸炎	0(0.0%)	1(0.0%)	>0.99

10

注:治療中に発生する有害イベント(TEAE)は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後30日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義される。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づいている。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれない。

すべての有害イベントは、国際医薬用語集(MedDRAバージョン20.1)を使用してコード化される。[1]フィッシャーの正確検定からのP値。

[2]出血関連イベントは、出血用語(検査室の用語を除く)標準のMedDRAクエリ(SMQ)を使用して特定される。

20

[3]胃腸(GI)関連出血イベントは、胃腸出血SMQを使用して特定される。

[4]中枢神経系(CNS)関連出血イベントは、中枢神経系出血および脳血管状態SMQを使用して特定される。

[5]他の出血イベントは、出血用語(検査室の用語を除く)SMQから特定され、GI出血およびCNS出血は除外される。

【0 4 3 9】

平均4.9年間追跡された8,179名の患者(70.7%二次予防)のうち、主要評価項目は、AMR101患者の17.2%、対してプラセボの22.0%(HR、0.75; 95%CI、0.68~0.83; P<0.001)で発生し、主要な副次評価項目は、11.2%対14.8%(HR、0.74; 95%CI、0.65~0.83; P<0.001)で発生した。事前指定された階層スキーマに従って評価された、追加の虚血評価項目は、心血管死を含めて、有意に低減された(4.3%対5.2%; HR、0.80; 95%CI、0.66~0.98、P=0.03)。心房細動または心房粗動による入院は、AMR101患者ではプラセボ患者よりも一般的であった(3.1%対2.1%; P=0.004); 深刻な出血は、AMR101患者の2.7%、対してプラセボ患者の2.1%で発生した(P=0.06)。治療薬の中止につながる治療中に発生する有害イベントまたは深刻な有害イベントの全体的な割合において、治療間に有意差はなかった。2%の頻度で発生する唯一の深刻な有害イベントは、AMR101群で2.6%、対してプラセボ群で2.9%での肺炎であった(P=0.42)。

30

40

【0 4 4 0】

患者内訳の分析

8179人の無作為化された患者のうち、89.4%(7314/8179)が研究を完了した: AMR101およびプラセボ群のそれぞれ90.1%(3684/4089)および88.8%(3630/4090)。研究を完了した患者のうち、82.6%(6754/8179)が2018年の最終来院期間内に最終来院を完了し(AMR101およびプラセボ群のそれぞれ83.6%[3419/4089]および81.5%[3335/4090])、6.8%(560/8179)が、2018年の最終来院期間内の最終来院前に死亡した(AMR101およびプラセボ群のそれぞれ6.5%[265/4089]および7.2%[295/4090])。

50

【0441】

したがって、患者の10.6% (865 / 8179)、AMR101およびプラセボ群のそれぞれ9.9% (405 / 4089) および11.2% (460 / 4090) が、研究を早期に終了した。研究を早期に終了した患者のうち、9.6% (788 / 8179) は、確認された主要イベントを起こす前に終了した：AMR101およびプラセボ群のそれぞれ9.3% (380 / 4089) および10.0% (408 / 4090)。研究を早期に終了した患者の中で、全体として最も一般的な理由は次のとおりである：

同意の撤回：AMR101群の6.9% (281 / 4089) およびプラセボ群の7.3% (297 / 4090)。

最終来院の未完了（経過観察の喪失）：AMR101群およびプラセボ群のそれぞれ1.5% (63 / 4089) および2.2% (89 / 4090)。

治験責任医師の判断：AMR101群の0.3% (12 / 4089) およびプラセボ群の0.3% (12 / 4090)

【0442】

治験薬の早期中止の全体的な最も一般的な理由は次のとおりである：

患者の選好：AMR101群およびプラセボ群のそれぞれ15.4% (629 / 4089) および17.4% (713 / 4090)

有害イベント：AMR101群およびプラセボ群のそれぞれ9.2% (375 / 4089) および10.1% (413 / 4090)

医師の判断：AMR101群およびプラセボ群のそれぞれ1.1% (47 / 4089) および1.7% (68 / 4090)

【0443】

全体として、患者の29.0% (2368 / 8179)、AMR101群およびプラセボ群の患者のそれぞれ26.8% (1096 / 4089) および31.1% (1272 / 4090) に、研究中 > 30日の治験薬の中断があった。全体として、患者の24.3% (1989 / 8179)、AMR101およびプラセボ群のそれぞれ22.4% (916 / 4089) および26.2% (1073 / 4090) が、最終来院時にODISであった。データベースロックの時点で、患者の99.8% (8160 / 8179)：AMR101群およびプラセボ群のそれぞれ99.9% (4083 / 4089) および99.7% (4077 / 4090) についてバイタルステータスがわかっていた。

【0444】

研究の早期終了までの時間の Kaplan-Meier 分析を表33に要約し、Kaplan-Meier 曲線を図15に示す。示されているように、無作為化から研究の早期終了までの推定時間に関して群間に統計的に有意な差があり、AMR101群の早期終了率がより低いことを示唆している。

【表 3 3】

表 33. 無作為化の日付から研究の早期終了までの時間の Kaplan-Meier 分析 (ITT 集団)。

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
イベントのある患者の総数、n (%) ¹	670 (16.4)	755 (18.5)	1425 (17.4)
打ち切られた患者の総数、n (%)	3419 (83.6)	3335 (81.5)	6754 (82.6)
経過観察時間(日)の平均(SE) ²	NE	NE	NE
P 値 ³			0.0114
以下における累積発生率(95%CI)：			
0.5年(180日目)	1.7(1.3, 2.1)	2.4(2.0, 2.9)	2.1(1.8, 2.4)
1年(360日目)	3.6(3.1, 4.2)	4.2(3.6, 4.9)	3.9(3.5, 4.3)
1.5年(540日目)	5.9(5.2, 6.7)	5.9(5.2, 6.7)	5.9(5.4, 6.5)
2年(720日目)	7.3(6.5, 8.1)	7.8(7.0, 8.7)	7.6(7.0, 8.1)
2.5年(900日目)	8.7(7.8, 9.6)	10.0(9.1, 11.0)	9.4(8.7, 10.0)
3年(1080日目)	10.5(9.6, 11.5)	11.7(10.7, 12.7)	11.1(10.4, 11.8)
3.5年(1260日目)	11.8(10.8, 12.8)	13.6(12.5, 14.7)	12.7(11.9, 13.4)
4年(1440日目)	13.3(12.2, 14.4)	15.3(14.2, 16.4)	14.3(13.5, 15.1)
4.5年(1620日目)	15.0(13.9, 16.2)	17.6(16.4, 18.8)	16.3(15.5, 17.1)
5年(1800日目)	16.6(15.4, 17.9)	19.1(17.8, 20.4)	17.9(17.0, 18.7)
5.5年(1980日目)	19.1(17.7, 20.5)	21.1(19.7, 22.5)	20.1(19.1, 21.1)
6年(2160日目)	22.8(19.6, 26.1)	25.2(21.5, 29.0)	24.0(21.5, 26.5)
6.5年(2340日目)	22.8(19.6, 26.1)	31.4(19.4, 44.2)	26.5(21.2, 32.1)
7年(2520日目)	22.8(19.6, 26.1)	31.4(19.4, 44.2)	26.5(21.2, 32.1)

略語:CI=信頼区間;ITT=治療対象;NE=推定不能;SE=標準誤差。

注:百分率は、ITT 集団の各治療群(N)に無作為化された患者の数に基づくものとした。

- 1 研究からのイベントを含む。この分析では、死亡は打ち切りとした。
- 2 推定不能。
- 3 P 値は、治療群を比較するログランク検定に基づくものとした。

【0 4 4 5】

併用薬

スタチンの併用：無作為化時（来院 2）、および評価された無作為化後の各時点において、スタチン治療を受けた患者の 93% 超が中強度または高強度のスタチンを投与された。

【0 4 4 6】

他の関心併用薬：特に関心のあるベースラインの薬物の概要を、全体および治療群別に表 3 4 に要約する。ベースラインにおける特に関心のある各タイプの薬物を服用している患者の割合は、AMR101 群とプラセボ群との間で類似していた。抗糖尿病薬、降圧薬、抗血小板物質、および抗血栓薬を服用している患者の割合が高いことは、このリスクのある患者集団の適切な治療を示している。研究全体を通じた特に関心のある各タイプの薬物を服用している患者の割合は、AMR101 群とプラセボ群との間で類似していた。

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表 34. 特に関心のある薬物の概要 (ITT 集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
ベースラインにおける服用した薬物 (%)			
抗糖尿病薬	2190 (53.6)	2196 (53.7)	4386 (53.6)
降圧薬	3895 (95.3)	3895 (95.2)	7790 (95.2)
抗血小板剤	3257 (79.7)	3236 (79.1)	6493 (79.4)
ACE 阻害剤	2112 (51.7)	2131 (52.1)	4243 (51.9)
ARB	1108 (27.1)	1096 (26.8)	2204 (26.9)
ACE 阻害薬または ARB	3164 (77.4)	3176 (77.7)	6340 (77.5)
ベータ遮断薬	2902 (71.0)	2880 (70.4)	5782 (70.7)

略語: ACE=アンジオテンシン変換酵素; ARB=アンジオテンシン受容体遮断薬; ITT=治療対象。

注: 百分率は、ITT 集団の各治療群 (N) に無作為化された患者の数に基づくものとした。

10

【0 4 4 7】

人口統計および他のベースライン特性の分析

患者の人口統計およびベースライン特性を、全体および治療群別に表 3 5 に要約する。全体として、患者の大多数は男性 (71.2% [5822/8179]) かつ白人 (90.2% [7379/8179]) であった。患者の平均年齢は 63.4 歳 (44 歳 ~ 92 歳の範囲) であり、46.0% (3763/8179) の患者が 65 歳以上であった。平均身長、体重、および BMI はそれぞれ 171.3 cm、93.0 kg、31.6 kg/m² であった。全体として、患者の 22.2% (1816/8179) がベースラインで腎機能障害を示した (eGFR < 60 mL/分/1.73 m²)。

20

30

40

50

【表 35 - 1】

表 35. 全体および治療群別の患者の人口統計およびベースライン特性 (ITT 集団)。

パラメータ	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)	P 値 ¹
統計値				
年齢 (年) ²				0.7524
n	4089	4090	8179	
平均値 (SD)	63.4 (8.37)	63.4 (8.43)	63.4 (8.40)	
観察された	64.0	64.0	64.0	
最小値、最大値	45.0、92.0	44.0、91.0	44.0、92.0	
年齢群、n (%)				0.2815
<65 年	2232 (54.6)	2184 (53.4)	4416 (54.0)	
≥65 歳	1857 (45.4)	1906 (46.6)	3763 (46.0)	
性別、n (%)				0.4245
男性	2927 (71.6)	2895 (70.8)	5822 (71.2)	
女性	1162 (28.4)	1195 (29.2)	2357 (28.8)	
民族、n (%)				0.0877
ヒスパニックまたはラテン系	188 (4.6)	157 (3.8)	345 (4.2)	
ヒスパニックまたはラテン系でない	3901 (95.4)	3933 (96.2)	7834 (95.8)	
人種、n (%)				0.3415
白人	3691 (90.3)	3688 (90.2)	7379 (90.2)	
黒人またはアフリカ系アメリカ人	69 (1.7)	89 (2.2)	158 (1.9)	
アジア人	225 (5.5)	221 (5.4)	446 (5.5)	
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	18 (0.4)	11 (0.3)	29 (0.4)	
ハワイ先住民または他の太平洋諸島民	7 (0.2)	3 (0.1)	10 (0.1)	
複数	49 (1.2)	42 (1.0)	91 (1.1)	
他	30 (0.7)	35 (0.9)	65 (0.8)	
欠損	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	
体重 (kg)				0.1347
n	4082	4076	8158	
平均値 (SD)	92.7 (18.32)	93.3 (18.46)	93.0 (18.39)	
観察された	91.0	91.2	91.1	
最小値、最大値	46.0、197.3	40.8、189.4	40.8、197.3	
身長 (cm)				0.3441
n	4078	4072	8150	
平均値 (SD)	171.2 (9.76)	171.4 (9.62)	171.3 (9.69)	
観察された	172.0	172.0	172.0	
最小値、最大値	137.2、208.0	137.2、203.2	137.2、208.0	
BMI (kg/m ²)				0.2803
n	4078	4071	8149	
平均値 (SD)	31.5 (5.41)	31.7 (5.47)	31.6 (5.44)	
観察された	30.8	30.8	30.8	
最小値、最大値	18.3、65.0	16.4、64.0	16.4、65.0	

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

BMI 群、n(%)				0.5287
<25kg/m ²	320(7.8)	295(7.2)	615(7.5)	
≥25~<30kg/m ²	1427(34.9)	1414(34.6)	2841(34.7)	
≥30kg/m ²	2331(57.0)	2362(57.8)	4693(57.4)	
欠損	11(0.3)	19(0.5)	30(0.4)	
胸囲(cm)				0.4730
n	4025	4031	8056	
平均値(SD)	106.6(13.39)	106.8(13.40)	106.7(13.40)	
観察された	105.0	105.5	105.4	
最小値、最大値	46.5、182.9	44.0、170.2	44.0、182.9	
腎機能障害 ³ 、n(%)				0.8872
あり	905(22.1)	911(22.3)	1816(22.2)	
なし	3180(77.8)	3177(77.7)	6357(77.7)	
欠損	4(0.1)	2(0.0)	6(0.1)	
ベースライン eGFR、n(%)				0.8104
<60mL/分/1.73m ²	905(22.1)	911(22.3)	1816(22.2)	
≥60 および<90mL/分/1.73m ²	2217(54.2)	2238(54.7)	4455(54.5)	
≥90mL/分/1.73m ²	963(23.6)	939(23.0)	1902(23.3)	
欠損	4(0.1)	2(0.0)	6(0.1)	
糖尿病、n(%)				0.7627
ベースラインで糖尿病なし	1695(41.5)	1694(41.4)	3389(41.4)	
1型糖尿病	27(0.7)	30(0.7)	57(0.7)	
2型糖尿病	2366(57.9)	2363(57.8)	4729(57.8)	
1型糖尿病と2型糖尿病の両方	1(0.0)	0(0.0)	1(0.0)	
欠損	0(0.0)	3(0.1)	3(0.0)	
1型または2型 ⁴	2394(58.5)	2393(58.5)	4787(58.5)	0.9622
BMI<25kg/m ²	134(5.6)	138(5.8)	272(5.7)	
BMI≥25~<30kg/m ²	681(28.4)	676(28.2)	1357(28.3)	
BMI≥30kg/m ²	1571(65.6)	1567(65.5)	3138(65.6)	
BMI欠損	8(0.3)	12(0.5)	20(0.4)	
高血圧 ⁵ 、n(%)				0.9706
あり	3541(86.6)	3543(86.6)	7084(86.6)	
なし	548(13.4)	547(13.4)	1095(13.4)	
代謝症候群 ⁶ 、n(%)				0.0988
あり	3792(92.7)	3753(91.8)	7545(92.2)	
なし	297(7.3)	337(8.2)	634(7.8)	
グルコース代謝障害 ⁷ 、n(%)				0.1570
あり	1454(35.6)	1517(37.1)	2971(36.3)	
なし	2630(64.3)	2571(62.9)	5201(63.6)	
欠損	5(0.1)	2(0.0)	7(0.1)	

10

20

30

40

【表 3 5 - 3】

略語: BMI=体格指数; CRF=症例報告書; eGFR=推定糸球体濾過量; ITT=治療対象; Max=最大; Min=最小; SD=標準偏差。

注: 百分率は、下記を除き、ITT 集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。

- 治療群間のバランスを評価するために、カテゴリ変数のカイ 2 乗検定および連続変数の t 検定から p 値が報告された。欠損しているカテゴリは、一切の比較から除外された。
- 年齢(年)は無作為化された。
- eGFR<60mL/分/1.73m²。
- 百分率は、1型または2型糖尿病の患者数に基づくものとした。
- CRF「心血管病歴」で特定された高血圧。
- 代謝症候群の診断については、プロトコル修正 2 の付録 D(付録 16.1.1)を参照されたい。
- グルコース代謝障害は、100~125mg/dL の来院 2 空腹時血糖に基づくものとした。

50

【 0 4 4 8 】

表 3 6 ~ 表 3 8 に列挙されているように、患者は心血管疾患の病歴について分析された。

【 0 4 4 9 】

報告された C V 病歴およびリスク因子を、 I T T 集団について、全体および治療群別に表 3 6 に要約する。この表では、データは C V 病歴 C R F 上の事前にデータ投入された項に限定される。全体として、報告された C V 病歴または C V リスクに影響を与える他の以前の状態の最も一般的な発生率は、高血圧 (8 6 . 6 % [7 0 8 4 / 8 1 7 9])、2 型糖尿病 (5 7 . 8 % [4 7 3 0 / 8 1 7 9])、および M I (4 6 . 7 % [3 8 1 9] / 8 1 7 9]) であった。報告された C V 病歴または C V リスクに影響を与える他の以前の状態の個々の発生率は、 A M R 1 0 1 群とプラセボ群との間で同等であった。

10

【 0 4 5 0 】

報告された C V 病歴または C V リスクに影響を与える他の以前の状態の最も一般的な発生率は、 I T T 集団の発生率と同じであり、高血圧 (8 6 . 6 % [7 0 6 7 / 8 1 6 0])、2 型糖尿病 (5 7 . 8 % [4 7 1 7 / 8 1 6 0])、および M I (4 6 . 7 % [3 8 1 2 / 8 1 6 0]) を含んだ (表 3 6)。同様の傾向が、報告された C V 病歴および C V リスクに影響を与える他の状態の各構成要素で観察され、 I T T および m I T T 集団にまたがる比較可能性を示している。

20

30

40

50

【表 36 - 1】

表 36. 報告された心血管病歴およびリスク因子、全体および治療群別 (ITT 集団)。

カテゴリ	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
項	n (%)	n (%)	n (%)
以前のアテローム性動脈硬化性心血管疾患	2816 (68.9)	2835 (69.3)	5651 (69.1)
以前のアテローム性動脈硬化性冠動脈疾患および関連する罹患率	2387 (58.4)	2393 (58.5)	4780 (58.4)
虚血性拡張型心筋症	137 (3.4)	109 (2.7)	246 (3.0)
心筋梗塞	1938 (47.4)	1881 (46.0)	3819 (46.7)
不安定狭心症	1017 (24.9)	1015 (24.8)	2032 (24.8)
以前のアテローム性動脈硬化性脳血管疾患および関連する罹患率	641 (15.7)	662 (16.2)	1303 (15.9)
頸動脈疾患	343 (8.4)	372 (9.1)	715 (8.7)
虚血性脳卒中	267 (6.5)	242 (5.9)	509 (6.2)
一過性虚血性発作	194 (4.7)	181 (4.4)	375 (4.6)
以前のアテローム性動脈硬化性末梢動脈疾患	387 (9.5)	388 (9.5)	775 (9.5)
間欠性跛行症の症状を伴わない足関節上腕血圧比<0.9	97 (2.4)	76 (1.9)	173 (2.1)
末梢動脈疾患	377 (9.2)	377 (9.2)	754 (9.2)
以前の方アテローム性動脈硬化性心血管疾患	3649 (89.2)	3645 (89.1)	7294 (89.2)
以前の構造的心障害	827 (20.2)	866 (21.2)	1693 (20.7)
うっ血性心不全	703 (17.2)	743 (18.2)	1446 (17.7)
肥大型心筋症	23 (0.6)	20 (0.5)	43 (0.5)
非虚血性拡張型心筋症	35 (0.9)	29 (0.7)	64 (0.8)
非リウマチ性心臓弁膜疾患	150 (3.7)	163 (4.0)	313 (3.8)
リウマチ性心臓弁膜疾患	17 (0.4)	9 (0.2)	26 (0.3)
以前の心不整脈	229 (5.6)	243 (5.9)	472 (5.8)
第1度を超える房室ブロック	51 (1.2)	54 (1.3)	105 (1.3)
洞不全症候群	30 (0.7)	32 (0.8)	62 (0.8)
心房細動/心房粗動以外の上室性頻拍	74 (1.8)	77 (1.9)	151 (1.8)
持続性心室頻拍	34 (0.8)	34 (0.8)	68 (0.8)
トルサード・ド・ポワント	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)
心室細動	61 (1.5)	65 (1.6)	126 (1.5)
以前の非心臓/非アテローム性動脈硬化性血管障害、	3568 (87.3)	3566 (87.2)	7134 (87.2)
動脈塞栓症	12 (0.3)	9 (0.2)	21 (0.3)
深部静脈血拴症	70 (1.7)	60 (1.5)	130 (1.6)
高血圧	3541 (86.6)	3543 (86.6)	7084 (86.6)
低血圧	45 (1.1)	33 (0.8)	78 (1.0)
肺塞栓症	31 (0.8)	42 (1.0)	73 (0.9)
非虚血性脳卒中	79 (1.9)	84 (2.1)	163 (2.0)
出血性脳卒中	18 (0.4)	22 (0.5)	40 (0.5)
原因不明の脳卒中	63 (1.5)	62 (1.5)	125 (1.5)

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2】

心血管リスクに影響する他の以前の状態または調査	3044 (74.4)	3055 (74.7)	6099 (74.6)
以前の代謝障害	2480 (60.7)	2515 (61.5)	4995 (61.1)
1 型糖尿病	28 (0.7)	30 (0.7)	58 (0.7)
2 型糖尿病	2367 (57.9)	2363 (57.8)	4730 (57.8)
代謝症候群	507 (12.4)	540 (13.2)	1047 (12.8)
ベースライン調査	1783 (43.6)	1707 (41.7)	3490 (42.7)
腎障害	470 (11.5)	429 (10.5)	899 (11.0)
クレアチニンクリアランス>30 および<60mL/分	309 (7.6)	286 (7.0)	595 (7.3)
顕性アルブミン尿	34 (0.8)	24 (0.6)	58 (0.7)
微量アルブミン尿	146 (3.6)	134 (3.3)	280 (3.4)
タンパク尿	75 (1.8)	63 (1.5)	138 (1.7)
異常脂質	1496 (36.6)	1419 (34.7)	2915 (35.6)
高 HDL-C (≥60mg/dL)	187 (4.6)	187 (4.6)	374 (4.6)
低 HDL-C (<40mg/dL)	1327 (32.5)	1259 (30.8)	2586 (31.6)
トリグリセリド>1000mg/dL	76 (1.9)	72 (1.8)	148 (1.8)
hsCRP>3mg/L	236 (5.8)	252 (6.2)	488 (6.0)
他の罹患率	173 (4.2)	173 (4.2)	346 (4.2)
肺炎	14 (0.3)	9 (0.2)	23 (0.3)
網膜症	161 (3.9)	167 (4.1)	328 (4.0)
頸動脈狭窄(%)			
n	316	346	662
平均値(SD)	59.0 (21.04)	56.9 (22.99)	57.9 (22.09)
観察された	60.0	59.0	59.5
最小値、最大値	0.0、100.0	0.0、100.0	0.0、100.0

10

20

略語:HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール;hsCRP=高感度 C 反応性タンパク質;ITT=治療対象;Max=最大;Min=最小;SD=標準偏差。

注:百分率は、ITT 集団の各治療群(N)に無作為化された患者の数に基づくものとした。この要約は、「心血管病歴」症例報告書から収集されたデータに基づくものとした。100%を超える値の頸動脈狭窄(%)の2つの異常値は分析から除外した。>x%および<y%のカテゴリ形式で報告された頸動脈狭窄(%)データは、それぞれ x%および y%として分析され、x%から y%として報告されるデータは、x%および y%の平均として分析された。

30

【 0 4 5 1】

最も頻繁に報告された CV 病歴所見は、冠動脈疾患 (1 2 . 8 % [1 0 4 5 / 8 1 7 9])、狭心症 (1 1 . 6 % [9 4 7 / 8 1 7 9])、および心房細動 (8 . 7 % [7 1 3 / 8 1 7 9]) であった。報告された CV 処置の病歴の要約を表 3 7 に、全体および治療群別に示す。全体として最も一般的な以前の CV 処置は以下を含んだ：

患者の 4 1 . 7 % (3 4 0 8 / 8 1 7 9) で P T C A / ステンツ挿入を行い、処置から無作為化までの時間の中央値は 3 5 . 4 ヶ月であった。

患者の 2 2 . 5 % (1 8 3 7 / 8 1 7 9) で冠動脈バイパス移植が行われ、処置から無作為化までの時間の中央値は 6 0 . 7 ヶ月であった。

40

【 0 4 5 2】

全体として、患者の < 5 % が、大動脈 - 腸骨動脈または末梢動脈介入 (4 . 5 % [3 6 5 / 8 1 7 9]) ; 頸動脈血行再建術 (2 . 6 % [2 1 2 / 8 1 7 9]) ; 永久ペースメーカーの配置 (2 . 9 % [2 3 7 / 8 1 7 9]) ; 植込み型除細動器の配置 (2 . 0 % [1 6 6 / 8 1 7 9]) を含む他のタイプの CV 処置を受けたことがある (表 3 7) 。

50

【表 3 7 - 1】

表 37. 全体的および治療群別の心血管処置の報告された病歴 (ITT 集団)。

処置、n(%)	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
PTCA/ステント挿入	1737 (42.5)	1671 (40.9)	3408 (41.7)
処置から無作為化までの時間(月)			
n	1303	1256	2559
平均値(SD)	51.6 (51.34)	50.4 (53.52)	51.0 (52.41)
観察された	36.5	33.8	35.4
最小値、最大値	0.4、354.3	0.4、367.8	0.4、367.8
緊急 ¹	842 (48.5)	843 (50.4)	1685 (49.4)
非緊急	895 (51.5)	828 (49.6)	1723 (50.6)
成功 ¹	1695 (97.6)	1625 (97.2)	3320 (97.4)
失敗	42 (2.4)	46 (2.8)	88 (2.6)
冠動脈バイパス移植	897 (21.9)	940 (23.0)	1837 (22.5)
処置から無作為化までの時間(月)			
n	619	644	1263
平均値(SD)	72.2 (65.66)	82.5 (69.92)	77.5 (68.04)
観察された	55.1	67.0	60.7
最小値、最大値	1.3、367.6	0.7、399.6	0.7、399.6
緊急 ²	310 (34.6)	327 (34.8)	637 (34.7)
非緊急	587 (65.4)	613 (65.2)	1200 (65.3)
成功 ²	893 (99.6)	935 (99.5)	1828 (99.5)
失敗	4 (0.4)	5 (0.5)	9 (0.5)
植込み型除細動器	78 (1.9)	88 (2.2)	166 (2.0)
処置から無作為化までの時間(月)			
n	51	56	107
平均値(SD)	52.2 (41.96)	41.1 (31.23)	46.4 (36.98)
観察された	42.8	34.7	38.2
最小値、最大値	1.4、191.6	1.9、113.9	1.4、191.6
永久ペースメーカー	105 (2.6)	132 (3.2)	237 (2.9)
処置から無作為化までの時間(月)			
n	65	78	143
平均値(SD)	44.7 (36.66)	44.2 (49.22)	44.4 (43.81)
観察された	37.8	32.4	34.2
最小値、最大値	2.0、211.5	1.0、325.8	1.0、325.8
頸動脈血行再建	90 (2.2)	122 (3.0)	212 (2.6)
カテーテルベース ³	30 (33.3)	28 (23.0)	58 (27.4)
外科的	60 (66.7)	94 (77.0)	154 (72.6)
大動脈-腸骨動脈または末梢動脈介入	191 (4.7)	174 (4.3)	365 (4.5)
カテーテルベース ⁴	108 (56.5)	72 (41.4)	180 (49.3)
外科的	83 (43.5)	102 (58.6)	185 (50.7)

10

20

30

【表 3 7 - 2】

略語: ITT=治療対象; Max=最大; Min=最小; PTCA=経皮経管冠動脈形成術; SD=標準偏差。

注: 百分率は、別途記述する場合を除き、ITT 集団 (N) の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。

- 百分率は、PTCA/ステント挿入の病歴を有する患者数に基づくものとした。
- 百分率は、冠動脈バイパス移植の病歴を有する患者数に基づくものとした。
- 百分率は、植込み型除細動器の病歴を有する患者数に基づくものとした。1 人の患者に対して、治療は「いいえ」が選択されたが、治療方法は「外科的」として指定された。
- 百分率は、大動脈-腸骨動脈末梢動脈介入の病歴を有する患者数に基づくものとした。

40

【0 4 5 3】

早期 CHD の家族歴を、全体および治療群別に表 3 8 に要約する。示されているように

50

、患者の約3分の1(30.4% [2483 / 8179])に、早期CHDの家族歴があり、最も一般的には、<55歳の男性の一等親血縁者であった。

【表38】

表 38. 全体および治療群別の早期冠動脈心疾患の家族歴(ITT 集団)。

カテゴリ	AMR101	プラセボ	全体
	(N=4089)	(N=4090)	(N=8179)
	n(%)	n(%)	n(%)
早期 CHD の家族歴のある患者	1245(30.4)	1238(30.3)	2483(30.4)
<55 歳の男性の一等親血縁者	660(16.1)	653(16.0)	1313(16.1)
<65 歳の女性の一等親血縁者	358(8.8)	364(8.9)	722(8.8)
<55 歳の男性と<65 歳の女性の両方の一等親血縁者	226(5.5)	220(5.4)	446(5.5)

10

略語:CHD=冠動脈心疾患;ITT=治療対象。

注:百分率は、各治療群(N)に無作為化された患者の数に基づくものとした。欠損カテゴリがある「はい」の家族歴を有する5人の患者;欠損カテゴリがない「いいえ」の家族歴を有する3人の患者があった。

【0454】

心血管疾患以外の病状の病歴について、患者をさらに分析した。患者には、最も一般的には、代謝および栄養システム障害(76.8% [6281 / 8179])、主に、高脂血症(28.2% [2303 / 8179])、高コレステロール血症(22.2% [1815 / 8179])、および脂質異常症(20.5% [1673 / 8179])を含む脂質異常の病歴があった。全体的な患者の>10%について報告された他の状態は、高齢者集団に典型的なものであり、胃食道逆流症(18.9% [1545 / 8179])、変形性関節症(16.2% [1323 / 8179])、肥満(16.4% [1339] / 8179)、および、うつ病(11.9% [977 / 8179])を含んだ。

20

【0455】

結論

この研究では、イベントまでの時間分析で評価された、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、または不安定狭心症の主要複合評価項目のリスクは、プラセボを受けた患者間よりも、2gのイコサペントエチルを1日2回受けた患者間で25%有意に低く、評価項目の割合で4.8百分率ポイントおよび21の治療必要数の絶対グループ間差に対応する。イベントまでの時間分析における、心血管死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の主要な副次複合評価項目のリスクもまた、プラセボを受けた患者間よりも、2gのイコサペントエチルを1日2回受けた患者において26%有意に低く、評価項目の割合で3.6百分率ポイントおよび28の治療必要数の絶対グループ間差に対応する。他の副次評価項目の事前指定された階層的試験により、様々な致死性および非致死性虚血性イベントのリスクが、心血管死の20%より低いリスクを含めて、プラセボ群よりもAMR101グループでより低かったことが明らかになった。ベースラインで75.0mg/dLのLDLコレステロールレベルの中央値を有した患者の間で、適切なスタチン使用の背景に対して利益を観察した。

30

40

【0456】

全体的な有害イベント率は、治療群全体で同様であった。いずれのグループでも非致死性出血は観察されず、判定された出血性脳卒中または深刻な中枢神経系もしくは胃腸出血の有意な増加もなく、全体的な割合は低い、出血に関連する数値的により深刻な有害イベントがあった。心房細動または心房粗動による入院の有意により高い割合があったが、2gのイコサペントエチルを1日2回受けた患者では割合は低かった。治療薬の中止につながる有害イベントおよび深刻な有害イベントの割合は、プラセボと同様であった。治療薬の中止につながる有害イベントおよび深刻な有害イベントの割合は、2つのグループで

50

同様であった。

【0457】

この研究の結果は、他のオメガ3脂肪酸、徐放性ナイアシン、フェノフィブラート、およびコレステリルエステル転移タンパク質阻害剤などの、トリグリセリドレベルも低下させる他の薬剤の最近のいくつかの試験の否定的な所見から一線を描いている。以前の試験におけるオメガ3脂肪酸の利点の欠如が、DHAに対するEPAの低用量または低い比率に起因し得るかどうかは知られていない。この研究で使用される製剤（高度に精製された安定したEPA酸エチルエステル）および用量（1日4グラム）は、以前のすべてのオメガ3転帰試験とは異なる。標準的なプローブ設計を利用したにもかかわらず、それらの以前の試験の制限は、プラセボなしのオープンラベル設計、低強度のスタチンの使用を含み、単一の国で実施された；現在の報告とは対照的に、これらの試験の患者は、より高いベースラインLDL-Cレベル（スタチン開始前に182mg/dL）、およびより低いトリグリセリド値（151mg/dL）を有した。対照的に、本研究は、良好に管理されたLDL-Cを有する患者におけるイコサペントエチルの投与による、虚血性イベントの著しい低減を示すロバスタな多国籍データを提供する。代謝データは、イコサペントエチルが、LDLコレステロールレベルを上昇させず、DHA含有製剤は上昇させることを支持する。

10

【0458】

トリグリセリドレベル 150mg/dLは、この研究に含めるために必要であったが、しかしながら、これらのレベルの変動性の初期許容値、および適格性測定値と無作為化測定値との差異により、登録された患者の10.3%は、研究登録時に150mg/dL未満のトリグリセリドを有した。心血管の利益は、トリグリセリドのベースラインレベル（例えば、135~149、150~199、および200mg/dL以上）にわたって同様に思われた。さらに、イコサペントエチルの投与による主要な有害な心血管イベントのロバスタな低減は、1年での150mg/dL超または150mg/dL未満の達成されたトリグリセリドレベルに関係なく発生するようであり、心血管リスクの低減がより正常な（すなわち、<150mg/dL）トリグリセリドレベルを達成することに結びついていなかったことを提案する。これらの観察は、虚血性イベントの低減に対するイコサペントエチルの影響の少なくとも一部が、トリグリセリド低下以外の代謝効果によって説明され得ることを提案する。

20

30

【0459】

現在の研究における利益の原因となるメカニズムは、現在知られていない。カプランマイヤーイベント曲線の発散のタイミングは、トリグリセリドの低減または他のメカニズムから利益を得る時間を反映し得る、利益の開始の遅延を提案する。出血の中程度により高い割合は、抗血栓作用メカニズムが存在し得ることを提案する。しかしながら、抗血栓効果が選択的血行再建を低減する可能性は低い。また、完全な説明が抗血小板または抗凝固効果であった場合、見られなかった大出血の大幅な増加が予想され得る。潜在的に、膜安定化効果が利益の一部を説明することができる。冠動脈プラークの安定化および/または後退も役割を果たし得る。心臓突然死のより低い割合の現在の研究での観察は、そのメカニズムを支持し得るが、この所見は、探索的であるとみなされるべきである。この試験の患者で観察されたhsCRPの40%の低減が、利益をもたらすことに貢献し得るということも可能である。この試験に参加した患者からの試料（例えば、血清および血漿）は、バイオマーカーおよび遺伝子分析のために保管されており、これらは作用メカニズムに関するより多くの情報を提供し得る。

40

【0460】

鉱物油プラセボ群における下痢のより高い割合に関して、下痢を有する患者を除外した事後分析では、主要評価項目で25%の著しいリスク低減が依然として生じた。また、LDL-Cの変化なしまたは低減があった患者と比較して、LDL-Cの増加があったプラセボ患者の主要または主要な副次評価項目において差はなかった。

【0461】

50

結論として、1日4グラムのAMR101は、プラセボと同様の全体的な有害イベントの割合を示し、上昇したトリグリセリドを有するスタチン治療患者において、心血管死を含む重要な虚血性イベントを低減させた。プラセボと比較して、1日当たり4gのイコサペントエチルは、心臓発作の31%低減、脳卒中の28%低減、心筋梗塞の31%低減、および心血管イベントによる死の20%低減を含めて、心血管イベントを25%有意に低減させた。

【0462】

以下は、非常に好ましいリスク便益プロファイルである、(1)24.8%のRRR、4.8%のARR、21のNNT、および0.00000001のp値である主要評価項目の著しい低減、(2)26.5%のRRR、3.6%のARR、28のNNT、および0.00000062のp値である主要な副次評価項目の著しい低減、(3)トリグリセリドと二次および一次予防とを含むサブグループ全体での一貫した結果、(4)心血管死を含む階層的副次評価項目全体での一貫した結果、(5)再発イベント全体での一貫した結果、ならびに(6)わずかであるが低イベント率での心房細動/粗動の著しい増加、および低イベント率での深刻な出血の著しくない増加を含む安全性、を示すこの試験から得られた重要な結論である。

10

【0463】

実施例2：スタチン治療を受けた患者における再発イベントおよび総虚血性イベントに対するイコサペントエチルの影響

スタチン療法にもかかわらず、確立された心血管疾患または糖尿病を有する患者は、最初だけでなく、再発性虚血性イベントのリスクも高いままである。実施例1に記載される研究結果は、イコサペントエチルが、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、または不安定狭心症の複合の第1の発生を低減し、25%の相対リスク低減および4.8%の絶対リスク低減であったことを示した。心血管死、非致死性心筋梗塞、および非致死性脳卒中の複合の第1の発生までの時間もまた、イコサペントエチルにより短縮され、26%の相対リスク低減および3.6%の絶対リスク低減であった。

20

【0464】

以下の研究の目的は、イコサペントエチルの、再発イベントおよび総虚血性イベントへの影響を評価することであった。イベントの数が多い場合、確立された動脈硬化を有する患者、または糖尿病および少なくとも1つの他の心血管リスク因子を有する患者で、試験の2つの別個の心血管リスク層におけるイコサペントエチルの効果を調べるのに十分な統計学的検出力が存在し得ると企図された。したがって、以下の研究の目標は、1日当たり4g(例えば、2gを1日2回)で投与されたイコサペントエチルが、スタチン療法にもかかわらず心血管リスクが高い、空腹時トリグリセリド150および<500mg/dLならびにLDLコレステロール>40および100mg/dLを有する患者におけるすべての主要な有害心血管イベントを低減するか否かを決定することであった。

30

【0465】

研究設計

以下の研究は、多施設のプラセボ対照臨床試験であり、その詳細は上の実施例1のREDUCE-IT設計で説明されている。図16に示されるように、患者を、イコサペントエチル4g/日(食物とともに2グラムを1日2回)対プラセボに二重盲検法で無作為化した。無作為化を、心血管リスクコホート(すなわち、二次または一次予防)、エゼチミブの使用、および地理的領域別によって層別化した。

40

【0466】

研究集団

研究参加者には、スタチンを服用しており、かつ空腹時トリグリセリド150および<500mg/dL、ならびにLDLコレステロール>40および100mg/dLであった、アテローム性動脈硬化症または糖尿病の病歴を有する患者が含まれた。研究参加者のうち、71%の患者はアテローム性動脈硬化症の病歴を有し、29%は糖尿病の病歴を有した。試験へ適格となるためには、患者は、確立された心血管疾患(すなわち、二次

50

予防層)を有する 45歳、または薬剤による治療を必要とする2型もしくは1型真性糖尿病および少なくとも1つの追加のリスク因子(すなわち、一次予防層)を有する50歳のいずれかである必要があった。

【0467】

二次予防層は、文書化された冠動脈疾患(事前の血行再建ありまたなしの少なくとも2つの主要な心外膜冠動脈における50%の狭窄;以前のMI;ST部分の逸脱または陽性のバイオマーカーを含む非ST部分上昇型急性冠動脈症候群による入院)、文書化された脳血管疾患(以前の虚血性脳卒中;症候性の50%の頸動脈狭窄;70%の狭窄を伴う無症候性頸動脈疾患;頸動脈血行再建の病歴);または文書化された末梢動脈疾患(間欠性跛行の症状を伴う <0.9 の足関節上腕血圧比;大動脈-腸骨もしくは末梢の手術またはインターベンションの病歴)を有する患者からなっていた。

10

【0468】

一次予防層は、上に定義される文書化された心血管疾患なし、糖尿病、および次の心血管リスク因子:55歳の男性もしくは65歳の女性;喫煙者、もしくは最初の来院前の約3ヶ月以内に喫煙をやめた;収縮期血圧140mmHgもしくは拡張期血圧90mmHgもしくは降圧薬を服用している;HDLコレステロールが男性の場合40mg/dLもしくは女性の場合50mg/dL;hsCRP >3 mg/L;クレアチニンクリアランス >30 および <60 mL/分;非増殖性網膜症、前増殖性網膜症、増殖性網膜症、黄斑症、進行性糖尿病性眼疾患、もしくは光凝固の病歴;微量もしくは顕性アルブミン尿;または無症候性足関節上腕血圧比 <0.9 のうちの少なくとも1つを有する患者からなっていた。

20

【0469】

参加者は、空腹時トリグリセリド 150 mg/dL \sim <500 mg/dL、およびLDLコレステロール >40 mg/dLおよび 100 mg/dLを有することを必要とした。臨床試験プロトコルの最初のバージョンでは、適格性トリグリセリドレベルの10%の許容が許可されたため、トリグリセリド 135 mg/dLを有する患者を無作為化した。この研究には、ベースライントリグリセリドレベル <150 mg/dLを有する841名(10.3%)の患者が含まれた。約60%の患者が登録された後、修正により、許容されるトリグリセリドレベルの下限を、変動許容なしで 200 mg/dLに変更した。患者は少なくとも4週間安定したスタチン療法を受ける必要があった。

30

【0470】

研究参加者の除外基準には、重度の心不全もしくは肝疾患、ヘモグロビンA1cレベル $>10.0\%$ 、計画された冠動脈インターベンション、家族性リポタンパク質リパーゼ欠乏症、スタチンに対する不耐性もしくは過敏症、急性もしくは慢性膵炎の病歴、および魚、甲殻類、またはイコサペントエチルもしくはプラセボの成分に対する過敏症が含まれた。

【0471】

主な転帰および尺度

研究の主要転帰は、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、または不安定狭心症による入院の複合からなる総再発イベントであった。主要な副次評価項目である、心血管死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中の複合について、再発イベント分析も行った。これらの複合評価項目の各々について、二次および一次予防層におけるイコサペントエチルの効果を別個に調べた。

40

【0472】

統計学的考察

人口統計学およびベースライン疾患特性を、カテゴリ変数の頻度および百分率、ならびに連続変数の四分位値範囲の中央値を使用して表す。カテゴリ変数のカイ2乗検定および連続変数のウィルコクソン順位検定を使用して、治療群間の比較を導出した。有効性分析で使用されたすべての臨床評価項目イベントを、治療割り当てに対して盲検化された独立した臨床評価項目委員会(CEC)によって判定した。主要有効性評価項目は、無作為

50

化から複合評価項目の任意の構成要素の第1の発生までの時間であり、各患者内でのそのようなイベントの再発が可能であるため、Andersen and Gillの計数過程の公式を用いるCox比例ハザードを使用した事前指定された分析を行い、第1およびすべての再発性心血管イベントをモデル化した。ハザード比(HR)および対応する95%信頼区間(CI)をこのモデルから報告する。さらに、限界モデルおよびCox比例ハザードモデルに基づく生存モデルの拡張として、死の存在下での再発イベントを分析のための変更されたWei-Lin-Weissfeld(WLW)法を補助分析として実施した。さらに、事前指定されているように、CV死以外の個別の主要イベント構成要素について、Andersen-GillおよびWei-Lin-Weissfeldの方法を使用した再発イベント分析を実施した。事前指定されていないが、追加の再発イベント分析を、CV死、非致死性MI、または非致死性脳卒中の複合である主要な副次評価項目、ならびに一次および二次予防における主要評価項目および主要な副次評価項目について行い、イコサペントエチルの臨床的利益の一貫性をさらに探究した。2つの心血管リスク層(すなわち、一次および二次予防)のサブグループ分析では、開始時に発生し、研究中に検出された心血管リスクグループ割り当てのサイトレベルの差異(1.8%)を、無作為化の前に文書化された病歴データに一致するように調整した。すべての有効性分析を、治療意図の原理に従って行った。すべての試験は、多重比較の調整なしで、5%の両側の名目有意水準に基づいていた。

10

【0473】

結果

20

ベースライン特性

合計8,179名の患者を無作為化し、中央値で4.9年間追跡した。表16に示されるように、患者はイコサペントエチルグループおよびプラセボ群で良好に一致していた(実施例1を参照されたい)。この研究の調整された層別化による二次および一次予防を表38に示す。

【表39】

表38. プラセボまたはイコサペントエチルに無作為化された患者の調整された層別化ごとの二次および一次予防

	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	p 値 ^[1]
層別化因子			
調整された層別化ごとの二次予防	2933 (71.7%)	2920 (71.4%)	0.7367
調整された層別化ごとの一次予防	1156 (28.3%)	1170 (28.6%)	
[1]P 値は、連続変数のウィルコクソン順位和検定、およびカテゴリ変数のカイ2乗検定からのものである。			

30

【0474】

ベースラインで、患者のトリグリセリドレベルの中央値は216mg/dLであり、LDL-Cレベルの中央値は75mg/dLであった。イベントなし、単一のイベント、および複数の再発イベントを有する患者の追加のベースライン特性を表39に示す。

40

50

【表 40 - 1】

表 39. イベントなし、単一のイベント、または複数のイベントを有する患者のベースライン特性

イベントなし、単一イベント、または複数イベントを有する患者におけるベースライン特性				
	イベントなし (N=6573)	1 のイベント (N=844)	複数のイベント (N=762)	p 値 ^[1]
人口統計				
年齢(年)、中央値(Q1~Q3)	63.0(57.0~69.0)	65.0(59.0~71.0)	64.0(58.0~70.0)	<0.0001
≥65 歳、n(%)	2939(44.7%)	456(54.0%)	368(48.3%)	<0.0001
男性、n(%)	4556(69.3%)	661(78.3%)	605(79.4%)	<0.0001
白人、n(%) ^[2]	5921(90.1%)	765(90.6%)	693(90.9%)	0.6908
BMI(kg/m ²)、中央値(Q1~Q3)	30.8(27.8~34.6)	31.1(27.8~34.7)	30.8(28.0~34.2)	0.5124
BMI≥30、n(%) ^[3]	3762(57.2%)	499(59.1%)	432(56.7%)	0.7771
層別化因子				
地理的領域、n(%)				<0.0001
西洋 ^[4]	4547(69.2%)	639(75.7%)	625(82.0%)	
東ヨーロッパ ^[5]	1796(27.3%)	185(21.9%)	125(16.4%)	
アジア太平洋 ^[6]	230(3.5%)	20(2.4%)	12(1.6%)	
無作為化された CV リスクカテゴリー、n(%)				<0.0001
無作為化ごとの二次予防	4488(68.3%)	640(75.8%)	657(86.2%)	
無作為化ごとの一次予防	2085(31.7%)	204(24.2%)	105(13.8%)	
CV リスクカテゴリー実績、n(%)				<0.0001
調整された層別化ごとの二次予防	4537(69.0%)	652(77.3%)	664(87.1%)	
調整された層別化ごとの一次予防	2036(31.0%)	192(22.7%)	98(12.9%)	
エゼチミブ使用、n(%)	401(6.1%)	59(7.0%)	64(8.4%)	0.0378
スタチン強度および糖尿病の状態				
スタチン強度、n(%)				0.0819
低い	428(6.5%)	49(5.8%)	44(5.8%)	
中程度	4141(63.0%)	519(61.5%)	448(58.8%)	
高い	1974(30.0%)	274(32.5%)	268(35.2%)	
欠損	30(0.5%)	2(0.2%)	2(0.3%)	
糖尿病、n(%)				0.5535
I 型糖尿病	44(0.7%)	5(0.6%)	8(1.0%)	
II 型糖尿病	3773(57.4%)	511(60.5%)	445(58.4%)	
I 型および II 型糖尿病の両方	1(0.0%)	0	0	
ベースラインで糖尿病なし	2752(41.9%)	328(38.9%)	309(40.6%)	
欠損	3(0.0%)	0	0	
検査室測定				
hsCRP(mg/L)、中央値(Q1~Q3)	2.1(1.1~4.4)	2.4(1.2~5.3)	2.4(1.2~4.6)	0.0004
トリグリセリド(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	215.5(176.0~272.0)	215.5(175.0~270.3)	223.0(178.5~285.5)	0.0539
HDL-C(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	40.0(35.0~46.0)	39.5(34.4~45.5)	38.8(33.5~44.5)	<0.0001
LDL-C(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	75.0(62.0~89.0)	75.0(63.0~88.0)	75.0(63.0~89.0)	0.9903
トリグリセリドカテゴリー				0.3523
<150mg/dL	686(10.4%)	79(9.4%)	76(10.0%)	
150~<200mg/dL	1922(29.2%)	259(30.7%)	203(26.6%)	
≥200mg/dL	3961(60.3%)	506(60.0%)	483(63.4%)	
トリグリセリド≥200mg/dL および HDL-C≤35mg/dL	1254(19.1%)	173(20.5%)	190(24.9%)	0.0005
EPA(μg/mL)、中央値(Q1~Q3)	26.2(17.2~40.3)	24.6(15.9~36.7)	26.9(17.7~40.2)	0.0141

10

20

30

【表 40 - 2】

一般に、ベースライン値は、無作為化の前に得られた最後の非欠損測定値として定義される。この値が欠損していない限り、分取超遠心分離によって得られたベースライン LDL-C 値を使用した。LDL-C の分取超遠心分離の値が欠損していた場合、別の LDL-C 値を使用し、LDL-C 直接測定から得られた値に優先順位付けし、その後、フリーデヴァルト計算によって LDL-C を導出した(TG<400mg/dL の対象に対してのみ)、最後に、ジョンズホプキンス大学の研究者による公開された計算を使用して LDL-C を導出した。

他のすべての脂質およびリポタンパク質マーカーのパラメータについて、可能な場合、ベースラインを来院 2(0 日目)の値およびその前の来院 1(または来院 1.1)の値の算術平均として導き出した。これらの値のうちの 1 つのみが利用可能であった場合、単一の利用可能な値をベースラインとして使用した。

[1]P 値は、連続変数のウィルコクソン順位和検定、およびカテゴリ変数のカイ 2 乗検定からのものである。

[2]治療責任医師によって報告された人種。

[3]百分率は、無作為化された対象の数に基づいている。

[4]西洋地域には、オーストラリア、カナダ、オランダ、ニュージーランド、米国、および南アフリカが含まれる。

[5]東ヨーロッパ地域には、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、およびウクライナが含まれる。

[6]アジア太平洋地域にはインドが含まれる。

40

50

【0475】

主要有効性評価項目の総イベント：主要有効性評価項目の総イベントは、8,179名の患者のうち、1,606名の患者の中での合計2,909の評価項目イベントに対して、1,606（すなわち、評価項目の55.2%）の第1の主要評価項目および1,303（すなわち、評価項目の44.8%）の追加の主要評価項目があったことを示した。762の第2のイベント、272の第3のイベント、269の第4またはそれ以上のイベントがあった。図17は、試験の前後にイコサペントエチルまたはプラセボに無作為化された患者における第1のイベントおよび再発イベントの分布を示す。全体的な試験では、図17に示されるように、イコサペントエチルで、総主要評価項目は1,724から1,185に低減された（HR 0.68、95% CI 0.63~0.74、 $P < 0.0001$ ）。

主要評価項目の低減内で、イコサペントエチルで、第1のイベントは、901から705に低減され（すなわち、合計196の低減）、第2のイベントは、463から299に低減され（すなわち、合計164の低減）、追加の評価項目は、360から131に低減された（すなわち、合計179の低減）（図17を参照されたい）。Weil-Lin-Weissfeldモデルを使用して、主要複合評価項目の最初の出現は、2番目の出現（HR 0.72、95% CI 0.62~0.83、 $P < 0.0001$ ）と同様に、イコサペントエチル対プラセボで低減された（HR 0.75、95% CI 0.68~0.83、 $P < 0.0001$ ）。図18~20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主要評価項目からの全体的な累積イベント曲線を示す。全体的な累積イベントを図18に示し、二次予防層イベントを図19に示し、一次予防層イベントを図20に示す。

【0476】

主要評価項目の構成要素（すなわち、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）の第1およびすべてのその後の発生を含む、主要評価項目の各発生の総イベントを図21に示す。重要なことに、図21は、主要複合評価項目の最初の発生、第2の発生、第3の発生、または第4の発生までの時間が、プラセボ対照グループと比較して、イコサペントエチルグループで一貫して低減したことを示す。全体および構成要素ごとの、第1およびその後の主要評価項目イベントの割合を図22に示す。複合主要評価項目の構成要素について、イコサペントエチル対プラセボ対照で5年間治療された100名の患者ごとのリスクの差異を図23に示す。

【0477】

主要および主要な副次評価項目の構成要素（すなわち、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）、ならびに主要な副次評価項目の構成要素（すなわち、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、および心血管死）の第1およびすべてのその後の発生を含む、主要および主要な副次有効性評価項目の各構成要素の総イベントを図24に示す。重要なことに、図24は、主要評価項目の各構成要素の総イベントも著しく低減されたことを示す。二次予防層では、主要評価項目イベントの合計は、1,468から988に低減され（HR 0.66、95% CI 0.61~0.72、 $P < 0.0001$ ）、一次予防層では、256から197に低減された（HR 0.79、95% CI 0.65~0.96、 $P = 0.018$ 、 P 相互作用 = 0.098）。層別化の差異を調整せずに、二次予防層における主要評価項目イベントの合計は、1,461から964に低減され（HR 0.65、95% CI 0.60~0.71、 $P < 0.0001$ ）、一次予防層においては263から221に低減された（HR 0.86、95% CI 0.71~1.03、 $P = 0.105$ ）； P 相互作用 = 0.009。

【0478】

主要な副次有効性評価項目の総イベント：図25~27は、心血管死、非致死性心筋梗塞、および非致死性脳卒中の主要な副次評価項目からの累積イベント曲線を示す。全体的な累積イベントを図25に示し、二次予防層イベントを図26に示し、一次予防層イベントを図27に示す。図25に示されるように、イコサペントエチル対プラセボで、主要な副次評価項目の合計は、861から590に著しく低減された（HR 0.71、95% C

I 0.63 ~ 0.79、 $P < 0.0001$)。それぞれ図 26 および 27 に示されるように、二次予防 (HR 0.70、95% CI 0.63 ~ 0.79、 $P < 0.0001$) および一次予防 (HR 0.71、95% CI 0.55 ~ 0.93、 $P = 0.011$) の両方の層において、主要な副次評価項目について同様のパターンが見られた； P 相互作用 = 0.90。層別化の差異を調整せずに、二次予防層における主要な副次評価項目イベントの合計は、671 から 478 に低減され (HR 0.69、95% CI 0.61 ~ 0.78、 $P < 0.0001$)、一次予防においては 142 から 112 に低減された (HR 0.78、95% CI 0.60 ~ 1.00、 $P = 0.047$)； P 相互作用 = 0.39。

【0479】

同様に、主要および主要な副次有効性評価項目の総イベントを、総累積発生率対無作為化されてから年数の関数として、図 28 ~ 33 にさらに示す。これは、平均累積関数対無作為化からの日数での経過観察時間の関数として、主要および主要な副次有効性評価項目の総イベントを報告する図 18 ~ 20 および図 25 ~ 27 を対比する。図 28 および 29 は、それぞれ主要複合評価項目および主要な副次評価項目の全体的な平均累積再発イベントを示す。図 30 および 31 は、それぞれ二次予防層の主要および主要な副次評価項目の再発イベントを示す。最後に、図 32 および 33 は、それぞれ一次予防層の主要および主要な副次評価項目の再発イベントをさらに示す。

10

【0480】

全体として、この研究の結果は、イコサペントエチルの使用が、プラセボと比較して総虚血性イベントの低減において優れており、二次予防ならびに一次予防において一貫した利益があることを示した。

20

【0481】

結論

この研究は、上の実施例 1 で概説されるように、REDUCE-IT 試験における総イベントの分析であり、イコサペントエチル対プラセボでの、虚血性イベントの著しい低減を示した。より具体的には、この研究の結果は、主要複合有効性転帰について、総イベントにおいて 32% の相対リスクの低減があったことを示す。さらに、第 1 のイベントは 25% 低減され、第 2 のイベントは 28% 低減され、第 3 またはそれ以上のイベントは 50% 低減された。5 年間イコサペントエチルで治療された患者 100 名ごとに、約 16 の総主要評価項目イベントを予防することができた：1 の心血管死、4 の心筋梗塞、1 の脳卒中、8 の冠動脈血行再建、および不安定狭心症の 2 の発作。主要な副次評価項目の総イベントの調査により、主要評価項目で見られる重要な虚血性イベントの著しい低減が確認された。二次予防および一次予防の両方の層で一貫した利益があった。

30

【0482】

複合主要評価項目の各個別の構成要素の総イベント数の著しい低減があった。様々な異なる評価項目 (すなわち、冠動脈、脳、致死性、非致死性、虚血性イベント、血行再建) にわたるイコサペントエチルのこの利益は、薬物の利益がトリグリセリドの低下のみによって説明される可能性が低いことを提案するが、むしろ観察された利益を達成するために一緒に作用するトリグリセリドの低下を超えた薬物の作用の複数のメカニズムがあるということ強く提案する。基本的な調査はこの主張を支持する。イコサペントエチルは忍容性が良好であり、深刻な有害イベント対プラセボの割合に著しい差はなかった。両方の治療群で全体的な割合は低く、いずれのイベントも致命的ではなかったが、深刻な出血が増加する傾向があり、判定された出血性脳卒中、深刻な中枢神経系出血、または胃腸出血の著しい増加はなかった。実施例 1 に記載されるように、REDUCE-IT 研究で注目された心房細動または心房粗動による入院において、小さいが統計的に有意な増加があった。それにもかかわらず、心血管死の著しい低減を含む、回避された多数の重要な虚血性イベントは、非常に好ましいリスク便益プロファイルを提供する。幅広い選択基準および比較的少数の除外基準を考えると、これらの結果は、アテローム性動脈硬化症または糖尿病を有するスタチン治療を受けた患者の大部分に一般化することができる可能性が高い。

40

【0483】

50

結論として、1日当たり4gのイコサペントエチル（すなわち、1日当たり2g）は、様々な個別の虚血性評価項目にわたる一貫した利益とともに、確立されたアテローム性動脈硬化症または糖尿病およびスタチン療法ですでに治療されている追加の心血管リスク因子を有する患者における総虚血性イベントを著しく低減させる。心血管疾患または糖尿病を有するトリグリセリドが上昇した患者では、イコサペントエチルは、二次および一次予防の両方で総虚血性イベントを低減させる。空腹時トリグリセリド135mg/dL以上を有するそのような患者では、アテローム性動脈硬化性イベントの総負担を低減するために、イコサペントエチルを考慮するべきである。

【0484】

実施例3：スタチン治療を受けた患者における総虚血性イベントに対するイコサペントエチルの影響 10

上の実施例1に記載されるように、第1のイベントまでの時間分析において、イコサペントエチルは、スタチンを受けているトリグリセリドが上昇した患者の間で、心血管死を含む虚血性イベントのリスクを著しく低減させた。しかしながら、これらの患者は、第1およびその後の虚血性イベントのリスクにあるままである。実施例2の結果は、イコサペントエチルの使用が、プラセボと比較して総虚血性イベントの低減において優れており、二次予防ならびに一次予防において一貫した利益があることを示した。この実施例で説明される研究の目的は、事前指定された分析を使用して、イコサペントエチルがREDUCE-IT試験の患者における総虚血性イベントをどの程度低減させたかを決定することであった。 20

【0485】

方法

以下の研究は、多施設のプラセボ対照臨床試験であり、その詳細は上の実施例1のREDUCE-IT設計で説明されている。簡単に言えば、REDUCE-IT試験では、トリグリセリド135および<500mg/dL（216mg/dLのベースラインの中央値）、ならびにLDLコレステロール>40および100mg/dL（75mg/dLのベースラインの中央値）を有し、かつアテローム性動脈硬化症（すなわち、71%の患者）または糖尿病（すなわち、29%の患者）の病歴を有する8,179名のスタチン治療を受けた患者を、1日当たり4gのイコサペントエチルまたはプラセボに無作為化した。主な転帰は、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、または不安定狭心症による入院として定義される主要複合評価項目イベントの合計と、心血管死、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中として定義される主要な副次複合評価項目イベントの合計であった。この研究の文脈では、総イベントとは、任意の第1のイベントならびに任意のその後のイベントを指す。総イベントにおける差異は、両方が事前指定された、Andersen-Gill、Wei-Lin-Weisfeld（Li and Lagakos）を含む他の統計学的モデル、ならびに事後分析およびジョイント虚弱分析を使用して決定した。 30

【0486】

現在の事前指定された分析について、主要転帰は、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、または不安定狭心症による入院の複合からなる第1およびその後の虚血性イベントの合計であった。ハードな主要な有害心血管イベント（すなわち、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）の複合は、食品医薬品局からの提案に従って「主要な副次評価項目」として指定されている。第1およびその後のイベントの合計の探索的分析もまた、主要な副次複合評価項目に対して行った。 40

【0487】

カテゴリ変数のカイ2乗検定および連続変数のウィルコクソン順位和検定を使用して、ベースライン特性を治療群間で比較した。第1およびその後（再発）のイベントデータを分析するいくつかの方法が存在する。事前指定された統計学的方法として、負の二項分布回帰を使用して、各患者のイベントのリスクの変動性を説明する、総心血管イベントの割合および割合比を計算した。事前指定された補助分析として、変更されたWei-Lin 50

- Weissfeld法 (Li and Lagakosの変更) を使用して、第1のイベント、第2のイベント、または第3のイベントまでの時間のハザード比 (HR) を計算した。追加の事前指定された分析である、計数過程の公式を用いるCox比例ハザードを使用した Andersen-Gillモデルを行い、総イベントをモデル化した。さらに、心血管死による有益な打ち切りを説明するために、非致死性イベントの合計のHRを、ジョイント虚弱モデルを使用して計算した (Rondeau V. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. *Biostatistics*. 2007; 8: 708 - 21を参照されたい)。ジョイント虚弱モデルは、非致死性および致死性CVイベントのハザード関数を同時に推定し、非致死性イベントを有しやすい患者は心血管死のリスクが高いという事実を考慮に入れる。ジョイント虚弱モデルの応用では、虚弱性の項にガンマ分布を使用した。

10

【0488】

統計学的モデルの性能および有効性を改善するために、CV死と同じ日に発生する非致死性イベントが除外され、最大で1つの非致死性イベントが任意の所定の日のカウントされた、バンドルアプローチを用いた (例えば、最終的に患者の死をもたらした心筋梗塞の後に発生した冠動脈血行再建の場合、死のみが含まれる)。このバンドルアプローチを使用して、除外なしの完全な判定された評価項目イベントデータセットを使用した統計学的分析も決定した。

20

【0489】

すべての有効性分析を、治療意図の原理に従って実行した。すべての試験は、多重比較の調整なしで、そのような評価項目の事前指定された計画と一致する、5%両側名目有意水準に基づいていた。

【0490】

結果

合計8,179名の患者を無作為化し、中央値で4.9年間追跡した。表40に示されるように、ベースライン特性は、イコサペントエチルグループおよびプラセボ群で良好に一致してした。ベースラインで、トリグリセリドレベルの中央値は216 mg/dLであり、LDL-Cレベルの中央値は75 mg/dLであった。治療群全体、ならびにイベントなし、単一のイベント、および複数のその後のイベントを有する患者の追加のベースライン特性を、それぞれ表39および40に示す。

30

40

50

【表 4 1 - 1】

表 39. イコサペントエチルおよびプラセボ治療群の患者のベースライン特性

	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	P 値 ^[1]
人口統計			
年齢(年)、中央値(Q1~Q3)	64.0(57.0~69.0)	64.0(57.0~69.0)	0.7446
≥65歳の年齢、n(%)	1857(45.4%)	1906(46.6%)	0.2815
男性、n(%)	2927(71.6%)	2895(70.8%)	0.4245
白人、n(%) ^[2]	3691(90.3%)	3688(90.2%)	0.9110
BMI(kg/m ²)、中央値(Q1~Q3)	30.8(27.8~34.5)	30.8(27.9~34.7)	0.3247
BMI ≥30、n(%) ^[3]	2331(57.0%)	2362(57.8%)	0.5287
層別化因子			
地理的領域、n(%)			0.9924
西洋 ^[4]	2906(71.1%)	2905(71.0%)	
東ヨーロッパ ^[5]	1053(25.8%)	1053(25.7%)	
アジア太平洋 ^[6]	130(3.2%)	132(3.2%)	
CVリスクカテゴリ、n(%)			0.9943
二次予防	2892(70.7%)	2893(70.7%)	
一次予防	1197(29.3%)	1197(29.3%)	
エゼチミブ使用、n(%)	262(6.4%)	262(6.4%)	0.9977
スタチン強度および糖尿病の状態			
スタチン強度、n(%)			0.1551
低い	254(6.2%)	267(6.5%)	
中程度	2533(61.9%)	2575(63.0%)	
高い	1290(31.5%)	1226(30.0%)	
欠損	12(0.3%)	22(0.5%)	
糖尿病、n(%)			0.9926
I型糖尿病	27(0.7%)	30(0.7%)	
II型糖尿病	2367(57.9%)	2363(57.8%)	
ベースラインで糖尿病なし	1695(41.5%)	1694(41.4%)	
欠損	0	3(0.1%)	
検査室測定			
hsCRP(mg/L)、中央値(Q1~Q3)	2.2(1.1~4.5)	2.1(1.1~4.5)	0.7197
トリグリセリド(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	216.5(176.5~272.0)	216.0(175.5~274.0)	0.9120
HDL-C(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	40.0(34.5~46.0)	40.0(35.0~46.0)	0.1370
LDL-C(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	74.5(62.0~88.0)	76.0(63.0~89.0)	0.0284
LDL-C 三分位値、n(%)			0.0556

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 2】

最低(≤67mg/dL)	14831 (36.2%)	1386 (33.9%)	
中(>67~≤84mg/dL)	1347 (32.9%)	1364 (33.3%)	
上限(>84mg/dL)	1258 (30.8%)	1339 (32.7%)	
欠損	3 (0.1%)	1	
トリグリセリドカテゴリ、n (%)			0.8297
<150mg/dL	412 (10.1%)	429 (10.5%)	
150~<200mg/dL	1193 (29.2%)	1191 (29.1%)	
≥200mg/dL	2481 (60.7%)	2469 (60.4%)	
トリグリセリド三分位値、n (%)			0.4887
最低(≤190mg/dL)	1378 (33.7%)	1381 (33.8%)	
中(>190~≤250mg/dL)	1370 (33.5%)	1326 (32.4%)	
上限(>250mg/dL)	1338 (32.7%)	1382 (33.8%)	
欠損	3 (0.1%)	1	
トリグリセリド≥200mg/dL および HDL-C≤35mg/dL、n (%)	823 (20.1%)	794 (19.4%)	0.4019
EPA(μg/mL)、中央値(Q1~Q3)	26.1 (17.1~40.1)	26.1 (17.1~39.9)	0.8867
心血管疾患の病歴 ^[7]			
以前のアテローム性動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD)、n (%)	2816 (68.9%)	2835 (69.3%)	0.6667
以前のアテローム性動脈硬化性冠動脈疾患および関連する罹患率	2387 (58.4%)	2393 (58.5%)	0.9107
虚血性拡張型心筋症	137 (3.4%)	109 (2.7%)	0.0702
心筋梗塞	1938 (47.4%)	1881 (46.0%)	0.2065
不安定狭心症	1017 (24.9%)	1015 (24.8%)	0.9592
以前のアテローム性動脈硬化性脳血管疾患および関連する罹患率、n (%)	641 (15.7%)	662 (16.2%)	0.5457
頸動脈疾患	343 (8.4%)	372 (9.1%)	0.2730
虚血性脳卒中	267 (6.5%)	242 (5.9%)	0.2529
一過性虚血性発作	194 (4.7%)	181 (4.4%)	0.4925
以前のアテローム性動脈硬化性末梢動脈疾患、n (%)	387 (9.5%)	388 (9.5%)	1.0000
間欠性跛行症の症状を伴わない、ABI<0.9	97 (2.4%)	76 (1.9%)	0.1073
末梢動脈疾患	377 (9.2%)	377 (9.2%)	1.0000
以前のアテローム性動脈硬化性心血管疾患、n (%)	3649 (89.2%)	3645 (89.1%)	0.8868
以前の構造的心障害	827 (20.2%)	866 (21.2%)	0.2997
うっ血性心不全	703 (17.2%)	743 (18.2%)	0.2583
肥大型心筋症	23 (0.6%)	20 (0.5%)	0.6507

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 3】

非虚血性拡張型心筋症	35 (0.9%)	29 (0.7%)	0.4552
非リウマチ性心臓弁膜疾患	150 (3.7%)	163 (4.0%)	0.4892
リウマチ性心臓弁膜疾患	17 (0.4%)	9 (0.2%)	0.1215
以前の心不整脈	229 (5.6%)	243 (5.9%)	0.5377
第1度を超える房室ブロック	51 (1.2%)	54 (1.3%)	0.8444
洞不全症候群	30 (0.7%)	32 (0.8%)	0.8987
心房細動/心房粗動以外の上室性頻拍	74 (1.8%)	77 (1.9%)	0.8696
持続性心室頻拍	34 (0.8%)	34 (0.8%)	1.0000
トルサード・ド・ポワンツ	1 (0.0%)	3 (0.1%)	0.6249
心室細動	61 (1.5%)	65 (1.6%)	0.7877
以前の非心臓/非アテローム性動脈硬化性血管障害、n (%)	3568 (87.3%)	3566 (87.2%)	0.9472
動脈塞栓症	12 (0.3%)	9 (0.2%)	0.5229
深部静脈血栓症	70 (1.7%)	60 (1.5%)	0.3785
高血圧	3541 (86.6%)	3543 (86.6%)	0.9741
低血圧	45 (1.1%)	33 (0.8%)	0.1745
肺塞栓症	31 (0.8%)	42 (1.0%)	0.2396
非虚血性脳卒中	79 (1.9%)	84 (2.1%)	0.7518
出血性脳卒中	18 (0.4%)	22 (0.5%)	0.6350
原因不明の脳卒中	63 (1.5%)	62 (1.5%)	0.9285
他の以前の状態			
代謝症候群	507 (12.4%)	540 (13.2%)	0.2896
ベースライン検査異常、n (%)	1783 (43.6%)	1707 (41.7%)	0.0893
腎障害	470 (11.5%)	429 (10.5%)	0.1474
クレアチニンクリアランス (CRCL) >30 および <60 mL/分	309 (7.6%)	286 (7.0%)	0.3279
顕性アルブミン尿	34 (0.8%)	24 (0.6%)	0.1909
微量アルブミン尿	146 (3.6%)	134 (3.3%)	0.4664
タンパク尿	75 (1.8%)	63 (1.5%)	0.3046
他の罹患率	173 (4.2%)	173 (4.2%)	1.0000
膝炎	14 (0.3%)	9 (0.2%)	0.3067
網膜症	161 (3.9%)	167 (4.1%)	0.7782
頸動脈狭窄 ^[8]			

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 4】

n	316	346	
平均 (%) (SD)	59.0 (21.04)	56.9 (22.99)	0.4101
ベースラインで服用した薬剤			
抗糖尿病薬、n (%)	2190 (53.6%)	2196 (53.7%)	0.9036
降圧薬	3895 (95.3%)	3895 (95.2%)	0.9605
抗血小板剤 ^[9]	3257 (79.7%)	3236 (79.1%)	0.5514
1 つの抗血小板剤	2416 (59.09%)	2408 (58.88%)	0.8469
2 つ以上の抗血小板剤	841 (20.57%)	828 (20.4%)	0.7171
抗凝固剤	385 (9.4%)	390 (9.5%)	0.8531
抗凝固剤および抗血小板剤	137 (3.4%)	137 (3.4%)	0.9984
抗血栓症なし	584 (14.3%)	601 (14.7%)	0.5965
ACE	2112 (51.7%)	2131 (52.1%)	0.6825
ARB	1108 (27.1%)	1096 (26.8%)	0.7598
ACE または ARB	3164 (77.4%)	3176 (77.7%)	0.7662
ベータ遮断薬	2902 (71.0%)	2880 (70.4%)	0.5812
<p>略語:ABI=足関節上腕血圧比;ACE=アンジオテンシン変換酵素;ARB=アンジオテンシン受容体遮断薬。 百分率は、ITT 集団 (N) の各治療群に無作為化された対象の数に基づいている。 一般に、ベースライン値は、無作為化の前に得られた最後の非欠損測定値として定義される。 この値が欠損していない限り、分取超遠心分離によって得られたベースライン LDL-C 値を使用した。LDL-C の分取超遠心分離の値が欠損していた場合、別の LDL-C 値を使用し、LDL-C 直接測定から得られた値に優先順位付けし、その後、フリーデヴァルト計算によって LDL-C を導出し (TG<400mg/dL の対象に対してのみ)、最後に、ジョンズホプキンス大学の研究者による公開された計算を使用して LDL-C を導出した。¹ 他のすべての脂質およびリポタンパク質マーカーのパラメータについて、可能な場合、ベースラインを来院 2 (0 日目) の値およびその前の来院 1 (または来院 1.1) の値の算術平均として導き出した。これらの値のうちの 1 つのみが利用可能であった場合、単一の利用可能な値をベースラインとして使用した。 [1] 連続変数のウィルコクソン順位和検定、およびカテゴリ変数のカイ 2 乗検定からの P 値。 [2] 治験責任医師によって報告された人種。 [3] 体格指数は、キログラム単位の重量をメートル単位の高さの 2 乗で除算したものである。 [4] 西洋地域には、オーストラリア、カナダ、オランダ、ニュージーランド、米国、および南アフリカが含まれる。 [5] 東ヨーロッパ地域には、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、およびウクライナが含まれる。 [6] アジア太平洋地域にはインドが含まれる。 [7] 要約は、CV 歴の症例報告書 (CRF) から収集されたデータに基づく。 [8] 100% を超える値の頸動脈狭窄 (%) の 2 つの異常値は分析から除外される。>x% および <y% のカテゴリ形式で報告された頸動脈狭窄 (%) データは、それぞれ x% および y% として分析され、x% から y% として報告されるデータは、x% および y% の平均として分析される。 [9] 両方の構成要素に抗血小板効果を肯定する規制承認のロバストな歴史がある場合、2 剤併用抗血小板剤はそうように分類され、したがって、1 つの要素がロバストな規制承認を欠いている組み合わせを除く (例えば、アスピリン+酸化マグネシウムは、後者の構成要素が抗血小板剤としてのロバストな規制支持を欠いているため、単一の薬剤として分類される)。</p>			

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 1】

表 40. 主要評価項目イベントなし、単一のイベント、または複数のイベントを有する患者のベースライン特性

	イベントなし (N=6573)	1 のイベント (N=844)	複数のイベント (N=762)	P 値 ^[1]
人口統計				
年齢(年)、中央値(Q1~Q3)	63.0(57.0~69.0)	65.0(59.0~71.0)	64.0(58.0~70.0)	0.0400
≥65 歳、n(%)	2939(44.7%)	456(54.0%)	368(48.3%)	0.0217
男性、n(%)	4556(69.3%)	661(78.3%)	605(79.4%)	0.5972
白人、n(%) ^[2]	5921(90.1%)	765(90.6%)	693(90.9%)	0.8328
BMI(kg/m ²)、中央値(Q1~Q3)	30.8(27.8~34.6)	31.1(27.8~34.7)	30.8(28.0~34.2)	0.2609
BMI ≥30、n(%) ^[3]	3762(57.2%)	499(59.1%)	432(56.7%)	0.4656
層別化因子				
地理的領域				0.0082
西洋 ^[4]	4547(69.2%)	639(75.7%)	625(82.0%)	
東ヨーロッパ ^[5]	1796(27.3%)	185(21.9%)	125(16.4%)	
アジア太平洋 ^[6]	230(3.5%)	20(2.4%)	12(1.6%)	
無作為化された CV リスクカテゴリ、 n(%)				<0.0001
二次予防	4488(68.3%)	640(75.8%)	657(86.2%)	
一次予防	2085(31.7%)	204(24.2%)	105(13.8%)	
エゼチミブ使用、n(%)	401(6.1%)	59(7.0%)	64(8.4%)	0.2892
スタチン強度および糖尿病の状態				
スタチン強度、n(%)				0.7138
低い	436(6.6%)	52(6.2%)	44(5.8%)	
中程度	4153(63.2%)	520(61.6%)	451(59.2%)	
高い	1953(29.7%)	270(32.0%)	265(34.8%)	
欠損	31(0.5%)	2(0.2%)	2(0.3%)	
糖尿病、n(%)				0.4420
I 型	44(0.7%)	5(0.6%)	8(1.0%)	
II 型	3773(57.4%)	511(60.5%)	445(58.4%)	
ベースラインで糖尿病なし	2752(41.9%)	328(38.9%)	309(40.6%)	
欠損	3(0.0%)	0	0	
検査室測定				
hsCRP(mg/L)、中央値(Q1~Q3)	2.1(1.1~4.4)	2.4(1.2~5.3)	2.4(1.2~4.6)	0.3325

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 2】

トリグリセリド(mg/dL)、中央値(Q1～Q3)	215.5(176.0～272.0)	215.5(175.0～270.3)	223.0(178.5～285.5)	0.0701
HDL-C(mg/dL)、中央値(Q1～Q3)	40.0(35.0～46.0)	39.5(34.4～45.5)	38.8(33.5～44.5)	0.0631
LDL-C(mg/dL)、中央値(Q1～Q3)	75.0(62.0～89.0)	75.0(63.0～88.0)	75.0(63.0～89.0)	0.7384
LDL-C 三分位値、n(%)				0.5416
最低(≤67mg/dL)	2321(35.3%)	283(33.5%)	263(34.5%)	
中(>67～≤84mg/dL)	2156(32.8%)	302(35.8%)	253(33.2%)	
上限(>84mg/dL)	2092(31.8%)	259(30.7%)	246(32.3%)	
トリグリセリドカテゴリ				
<150mg/dL	686(10.4%)	79(9.4%)	76(10.0%)	
150～≤200mg/dL	1922(29.2%)	259(30.7%)	203(26.6%)	
≥200mg/dL	3961(60.3%)	506(60.0%)	483(63.4%)	
トリグリセリド三分位値、n(%)				0.1993
最低(≤190mg/dL)	2235(34.0%)	287(34.0%)	237(31.1%)	
中(>190～≤250mg/dL)	2167(33.0%)	283(33.5%)	246(32.3%)	
上限(>250mg/dL)	2167(33.0%)	274(32.5%)	279(36.6%)	
最低				
トリグリセリド≥200mg/dL および HDL-C≤35mg/dL	1254(19.1%)	173(20.5%)	190(24.9%)	0.0336
EPA(μg/mL)、中央値(Q1～Q3)	26.2(17.2～40.4)	24.6(15.9～36.7)	26.9(17.7～40.2)	0.0120
心血管疾患の病歴 ^[7]				
以前のアテローム性動脈硬化性心血管疾患	4370(66.5%)	633(75.0%)	648(85.0%)	<0.0001
以前のアテローム性動脈硬化性冠動脈疾患および関連する罹患率	3662(55.7%)	542(64.2%)	576(75.6%)	<0.0001
心筋梗塞	2931(44.6%)	430(50.9%)	458(60.1%)	<0.0002
不安定狭心症	1497(22.8%)	236(28.0%)	299(39.2%)	<0.0001
虚血性拡張型心筋症	164(2.5%)	46(5.5%)	36(4.7%)	0.5707
以前のアテローム性動脈硬化性心血管疾患、および	965(14.7%)	173(20.5%)	165(21.7%)	0.5816
頸動脈疾患	543(8.3%)	90(10.7%)	82(10.8%)	1.0000
虚血性脳卒中	380(5.8%)	64(7.6%)	65(8.5%)	0.5203

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 3】

一過性虚血性発作	254 (3.9%)	61 (7.2%)	60 (7.9%)	0.6371
以前のアテローム性動脈硬化性末梢動脈疾患	548 (8.3%)	109 (12.9%)	118 (15.5%)	0.115
末梢動脈疾患	534 (8.1%)	106 (12.6%)	114 (15.0%)	0.1679
間欠性跛行症の症状を伴わない、ABI<0.9	132 (2.0%)	24 (2.8%)	17 (2.2%)	0.5269
以前の非アテローム性動脈硬化性心血管疾患	5836 (88.8%)	775 (91.8%)	683 (89.6%)	0.1420
以前の構造的心障害	1289 (19.6%)	234 (27.7%)	170 (22.3%)	0.0133
うっ血性心不全	1099 (16.7%)	200 (23.7%)	147 (19.3%)	0.0337
肥大型心筋症	32 (0.5%)	6 (0.7%)	5 (0.7%)	1.0000
非虚血性拡張型心筋症	49 (0.7%)	11 (1.3%)	4 (0.5%)	0.1239
非リウマチ性心臓弁膜疾患	225 (3.4%)	54 (6.4%)	34 (4.5%)	0.0996
リウマチ性心臓弁膜疾患	22 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0.6265
以前の心不整脈	354 (5.4%)	65 (7.7%)	53 (7.0%)	0.6323
第1度を超える房室ブロック	77 (1.2%)	15 (1.8%)	13 (1.7%)	1.0000
洞不全症候群	49 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	0.4056
心房細動/心房粗動以外の上室性頻拍	115 (1.7%)	24 (2.8%)	12 (1.6%)	0.0934
持続性心室頻拍	50 (0.8%)	10 (1.2%)	8 (1.0%)	0.8179
トルサード・ド・ポワント	3 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0.4744
心室細動	95 (1.4%)	16 (1.9%)	15 (2.0%)	1.0000
以前の非心臓/非アテローム性動脈硬化性血管障害	5716 (87.0%)	752 (89.1%)	666 (87.4%)	0.3125

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 4】

低血圧	52 (0.8%)	9 (1.1%)	17 (2.2%)	0.0754
高血圧	5669 (86.2%)	750 (88.9%)	665 (87.3%)	0.3544
非虚血性脳卒中	123 (1.9%)	24 (2.8%)	16 (2.1%)	0.4231
出血性脳卒中	32 (0.5%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	1.0000
原因不明の脳卒中	92 (1.4%)	20 (2.4%)	13 (1.7%)	0.3826
動脈塞栓症	9 (0.1%)	11 (1.3%)	1 (0.1%)	0.0069
深部静脈血栓症	90 (1.4%)	20 (2.4%)	20 (2.6%)	0.7514
肺塞栓症	49 (0.7%)	12 (1.4%)	12 (1.6%)	0.8391
心血管リスクに影響する他の以前の状態または調査	4870 (74.1%)	642 (76.1%)	587 (77.0%)	0.6799
以前の代謝障害	3988 (60.7%)	530 (62.8%)	477 (62.6%)	0.9588
I 型糖尿病	45 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	0.4056
II 型糖尿病	3774 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	0.3872
代謝症候群	843 (12.8%)	108 (12.8%)	96 (12.6%)	0.9402
ベースライン検査異常	2725 (41.5%)	395 (46.8%)	370 (48.6%)	0.4842
腎障害	660 (10.0%)	129 (15.3%)	110 (14.4%)	0.6737
クレアチニンクリアランス>30 および<60mL/分	430 (6.5%)	83 (9.8%)	82 (10.8%)	0.5651
タンパク尿	100 (1.5%)	20 (2.4%)	18 (2.4%)	1.0000
顕性アルブミン尿	43 (0.7%)	7 (0.8%)	8 (1.0%)	0.7964
微量アルブミン尿	217 (3.3%)	38 (4.5%)	25 (3.3%)	0.2468
他の罹患率	275 (4.2%)	42 (5.0%)	29 (3.8%)	0.2754
肺炎	19 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1.0000
網膜症	259 (3.9%)	42 (5.0%)	27 (3.5%)	0.1758
頸動脈狭窄 ⁽⁸⁾				
n	503	86	73	
平均 (%) (SD)	57.0 (21.94)	58.2 (22.85)	63.5 (21.67)	0.1582
ベースラインで服用した薬剤				
抗糖尿病薬	3498 (53.2%)	478 (56.6%)	410 (53.8%)	0.2548
降圧薬	6239 (94.9%)	817 (96.8%)	734 (96.3%)	0.6008

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 5】

抗血小板剤	5138 (78.2%)	691 (81.9%)	664 (87.1%)	0.0037
1つの抗血小板剤	3912 (59.52%)	486 (57.58%)	426 (55.91%)	0.4980
2つ以上の抗血小板剤	1226 (18.65%)	205 (24.29%)	238 (31.23%)	0.0019
抗凝固剤	560 (8.5%)	125 (14.8%)	90 (11.8%)	0.0780
抗凝固剤および抗血小板剤	185 (2.8%)	46 (5.5%)	43 (5.6%)	0.8661
抗血栓症なし	1060 (16.1%)	74 (8.8%)	51 (6.7%)	0.1212
ACE	3424 (52.1%)	429 (50.8%)	390 (51.2%)	0.8880
ARB	1743 (26.5%)	235 (27.8%)	226 (29.7%)	0.4220
ACE または ARB	5090 (77.4%)	645 (76.4%)	605 (79.4%)	0.1518
ベータ遮断薬	4541 (69.1%)	655 (77.6%)	586 (76.9%)	0.7368

略語:ABI=足関節上腕血圧比;ACE=アンジオテンシン変換酵素;ARB=アンジオテンシン受容体遮断薬。
 一般に、ベースライン値は、無作為化の前に得られた最後の非欠損測定値として定義される。
 この値が欠損していない限り、分取超遠心分離によって得られたベースライン LDL-C 値を使用した。LDL-C の分取超遠心分離の値が欠損していた場合、別の LDL-C 値を使用し、LDL-C 直接測定から得られた値に優先順位付けし、その後、フリーデヴァルト計算によって LDL-C を導出し(TG<400mg/dL の対象に対してのみ)、最後に、ジョンズホプキンス大学の研究者による公開された計算を使用して LDL-C を導出した。
 他のすべての脂質およびリポタンパク質マーカーのパラメータについて、可能な場合、ベースラインを来院 2(0 日目)の値およびその前の来院 1(または来院 1.1)の値の算術平均として導き出した。これらの値のうちの一つのみが利用可能であった場合、単一の利用可能な値をベースラインとして使用した。
 [1]単一イベントグループを複数イベントグループと比較する P 値は、連続変数のウィルコクソン検定およびカテゴリ変数のフィッシャーの正確検定からのものである。
 [2]治験責任医師によって報告された人種。
 [3]体格指数は、キログラム単位の重量をメートル単位の高さの 2 乗で除算したものである。
 [4]西洋地域には、オーストラリア、カナダ、オランダ、ニュージーランド、米国、および南アフリカが含まれる。
 [5]東ヨーロッパ地域には、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、およびウクライナが含まれる。
 [6]アジア太平洋地域にはインドが含まれる。
 [7]要約は、CV 歴の症例報告書(CRF)から収集されたデータに基づく。
 [8]100%を超える値の頸動脈狭窄(%)の 2 つの異常値は分析から除外される。>x%および<y%のカテゴリ形式で報告された頸動脈狭窄(%)データは、それぞれ x%および y%として分析され、x%から y%として報告されるデータは、x%および y%の平均として分析される。
 [9]両方の構成要素に抗血小板効果を肯定する規制承認のロバスタな歴史がある場合、2 剤併用抗血小板剤はそのように分類され、したがって、1つの要素がロバスタな規制承認を欠いている組み合わせを除く(例えば、アスピリン+酸化マグネシウムは、後者の構成要素が抗血小板剤としてのロバスタな規制支持を欠いているため、単一の薬剤として分類される)。

10

20

【 0 4 9 1】

30

ベースラインで、抗血小板剤(79.7および79.1%)を含む少なくとも1つの他の心血管薬剤を服用している患者の百分率は、それぞれイコサセントエチルおよびプラセボ治療群において、ベータ遮断薬(71.0%および70.4%)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤(51.7%および52.1%)、またはアンジオテンシン受容体遮断薬(27.1%および26.8%)であった。

【 0 4 9 2】

主要有効性評価項目の総イベント: 8, 179名の無作為化された患者全体で、表41ならびに図34、35A、および35Bに示されるように、合計2,909の評価項目イベントに対して、1,606(すなわち、55.2%)の第1の主要評価項目イベントおよび1,303(すなわち、44.8%)の追加の主要評価項目イベントがあった。762の第2の主要評価項目イベント、272の第3の主要評価項目イベント、129の第4の主要評価項目または140のさらなる主要評価項目イベントがあった。1つ以上の主要評価項目イベントを有する患者の数(%)は、AMR101群において705(17.2%)、およびプラセボ群において901(22.0%)であった。

40

50

【表 4 3】

表 41. 単一のイベントとして単一の暦日に発生する複数の評価項目の統計学的処理を考慮した主要および主要な副次複合評価項目の合計

n (%)	主要評価項目			主要な副次評価項目		
	イコサペン トエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)	イコサペ ントエチ ル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
低減前の総イベント	1185 (40.7)	1724 (59.3)	2909* (100)	590 (42.0)	816 (58.0)	1406 (100)
低減後の総イベント	1076 (41.0)	1546 (59.0)	2622 (100)	558 (42.1)	767 (57.9)	1325 (100)
致死性イベント	174 (45.0)	213 (55.0)	387 (100)	174 (45.0)	213 (55.0)	387 (100)
非致死性イベント	902 (40.4)	1333 (59.6)	2235 (100)	384 (40.9)	554 (59.1)	938 (100)

百分率は、各カテゴリ内の無作為化された患者の総数に基づいている。
 *単一のイベントが 844 名の患者 (844 のイベント) により経験され、2 つ以上のイベントが 762 名の患者 (2065) イベントにより経験され、合計 1606 名の患者が合計 2909 のイベントを経験した。
 †低減は、1) 死と同じ日の任意の非致死性イベントが削除される、および 2) 2 つの非致死性イベントが同じ日に発生した場合、第 1 のイベントのみがカウントされることを意味する。

10

【0 4 9 3】

表 4 2 に、同じ日の再発イベントを含む、主要評価項目および重要副次評価項目の合計イベントの概要を示す。1 0 6 5 (7 5 . 7 %) の第 1 の重要副次評価項目イベントおよび 3 4 1 (2 4 . 3 %) の追加の重要副次評価項目イベントがあり、合計 1 4 0 6 の重要副次評価項目イベントがあった。2 5 3 の第 2 の重要副次評価項目イベント、5 7 の第 3 の重要副次評価項目イベント、1 4 の第 4 の重要副次評価項目イベント、および 1 7 のさらなる重要副次評価項目イベントがあった。1 つ以上の重要副次評価項目イベントを有する患者の数 (%) は、AMR 1 0 1 群において 4 5 9 (1 1 . 2 %) 、およびプラセボ群において 6 0 6 (1 4 . 8 %) であった。

20

【表 4 4】

表 42. 同じ日の再発イベントを含む、主要および重要副次評価項目の合計イベントの概要 (ITT 集団)

イベント、n (%)	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
主要評価項目イベント	1185 (40.7)	1724 (59.3)	2909
≥1 イベント	705 (43.9)	901 (56.1)	1606
≥2 イベント	299 (39.2)	463 (60.8)	762
≥3 イベント	96 (35.3)	176 (64.7)	272
≥4 イベント	36 (27.9)	93 (72.1)	129
他	49 (35.0)	91 (65.0)	140
主要な副次評価項目イベント	590 (42.0)	816 (58.0)	1406
≥1 イベント	459 (43.1)	606 (56.9)	1065
≥2 イベント	96 (37.9)	157 (62.1)	253
≥3 イベント	20 (35.1)	37 (64.9)	57
≥4 イベント	6 (42.9)	8 (57.1)	14
他	9 (52.9)	8 (47.1)	17

略語: ITT=治療対象。

注: 各カテゴリのイベントの百分率は、イベントの総数を分母として使用して計算された。

30

40

【0 4 9 4】

50

全体および構成要素のタイプごとの、第1およびその後の主要評価項目イベントの割合を図36に示す。762の第2のイベント、272の第3のイベント、269の第4またはそれ以上のイベントがあった。全体として、主要評価項目イベントの割合の合計（すなわち、第1およびその後）は、図37Aの中央の図に示されるように、イコサペントエチルで、1000観察患者年当たり89から61に低減された（すなわち、割合比（RR）0.70、95%CI 0.62~0.78、 $P < 0.0001$ ）。Wei-Lin-Weissfeldモデルを使用して、主要複合評価項目の最初の出現は、2番目の出現（すなわち、HR 0.68、95%CI 0.60~0.78、 $P < 0.0001$ ）と同様に、イコサペントエチル対プラセボで低減された（HR 0.75、95%CI 0.68~0.83、 $P < 0.0001$ ）。イコサペントエチルでの主要複合評価項目の虚血性イベントの合計（第1およびその後）において30%の相対リスクの低減があった。第1のイベントは25%低減され、第2のイベントは32%、第3のイベントは31%、および第4またはそれ以上のイベントは48%低減された。図37Bは、同じ日の再発イベントを含む、主要評価項目および重要副次評価項目を同様に示している。

【0495】

経時的な累積イベントを図38Aおよび38Bに示す。具体的には、図38Aは、第1の主要複合評価項目イベントまでの合計（すなわち、第1およびその後）および時間を示し、図38Bは、主要な副次評価項目イベントを示す。図38Bに示されるように、イコサペントエチル対プラセボで、主要な副次評価項目イベントの割合の合計は、それぞれイコサペントエチル対プラセボについて、1000観察患者年当たり44から32に著しく低減された（すなわち、RR 0.72、95%CI 0.63~0.82、 $P < 0.0001$ ）。主要複合評価項目の第1の発生、第2の発生、第3の発生、または第4の発生までの時間は、イコサペントエチルで図39に示されるように一貫して低減された。表43~45に示されるように、バンドルまたは単一の会計が用いられたか否かに関係なく、そのモデルについて同様の結果があった。

【表45】

表 43. 削減されたデータセットを使用した主要および主要な副次評価項目イベントの合計の事前指定された分析の HR

	主要複合評価項目				主要な副次複合評価項目				
	調整されていない RR/HR (95%CI)	調整されていない p 値	調整された RR/HR (95%CI)	調整された p 値	調整されていない RR/HR (95%CI)	調整されていない p 値	調整された RR/HR (95%CI)	調整された p 値	
負の二項分布	0.68 (0.61, 0.77)	1.5×10^{-10}	0.70 (0.62, 0.78)	3.6×10^{-10}	0.71 (0.62, 0.82)	8.9×10^{-7}	0.72 (0.63, 0.82)	7.1×10^{-7}	
Andersen-Gill (I)	0.69 (0.64, 0.74)	3.5×10^{-21}	0.69 (0.64, 0.74)	3.3×10^{-21}	0.72 (0.64, 0.80)	2.4×10^{-9}	0.72 (0.64, 0.80)	2.4×10^{-9}	
Andersen-Gill (II)	0.69 (0.61, 0.77)	9.1×10^{-11}	0.69 (0.61, 0.77)	5.2×10^{-11}	0.72 (0.63, 0.82)	1.2×10^{-6}	0.72 (0.63, 0.82)	1.0×10^{-6}	
変更された WLW	第1のイベント	0.76 (0.69, 0.83)	2.7×10^{-8}	0.75 (0.68, 0.83)	1.6×10^{-8}	0.74 (0.65, 0.83)	7.4×10^{-7}	0.74 (0.65, 0.83)	7.0×10^{-7}
	第2のイベント	0.69 (0.60, 0.79)	2.7×10^{-8}	0.68 (0.60, 0.78)	1.8×10^{-8}	0.75 (0.63, 0.89)	1.1×10^{-3}	0.75 (0.63, 0.89)	1.1×10^{-3}
	第3のイベント	0.69 (0.59, 0.82)	2.1×10^{-5}	0.69 (0.59, 0.82)	2.0×10^{-5}	0.79 (0.65, 0.96)	0.0170	0.79 (0.65, 0.96)	0.0171

割合比 (RR) を、負の二項分布モデルの結果に対して表し、ハザード比 (HR) を、Andersen Gill (I) モデル、Andersen Gill (II) モデル、および変更された Wei-Lin-Weissfeld モデルの結果に対して表す。調整されていない分析では、モデルにおいて治療群のみが含まれた；調整された分析には、モデルにおける治療群に加えて、共変量として層別化因子 (心血管リスクカテゴリー、地理的領域、およびエゼチミブの使用) も含まれた。Andersen Gill (I) モデルは、モデルに基づく分散推定を伴う強度モデルに基づいており、事前指定された方法論であった。Andersen Gill (II) モデルは、クラスターが患者 ID に設定された、クラスターロバスト標準誤差を含む比例平均モデルに基づく。これは、事前指定された方法よりも更新された方法論である。Wei-Lin-Weissfeld モデルは Li-Lagarkos の修正に基づく。分析は、単一のイベントとして単一の日に発生する複数の評価項目の統計学的処理を考慮した、削減されたデータセットに基づく。

10

20

30

40

50

【表 4 6】

表 44. 削減されたデータセットを使用した主要および主要な副次評価項目のジョイント虚弱モデルの結果

		非致死性心血管イベント		心血管死	
		HR (95%CI)	P 値	HR (95%CI)	P 値
主要評価項目	未調整	0.66 (0.60, 0.73)	7.40×10^{-17}	0.80 (0.65, 0.98)	0.0282
	調整済	0.67 (0.61, 0.74)	7.20×10^{-16}	0.80 (0.65, 0.98)	0.0306
主要な副次評価項目	未調整	0.68 (0.59, 0.78)	3.30×10^{-8}	0.79 (0.63, 0.99)	0.0366
	調整済	0.68 (0.59, 0.78)	4.30×10^{-8}	0.79 (0.63, 0.99)	0.0380

ジョイント虚弱モデルは、Rondeau(Rondeau V.Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation:application on cancer events.Biostatistics.2007;8:708-21を参照されたい)に基づく虚弱パック R パッケージで実行される。ベースラインハザード関数(平均累積プロットから、ベースラインハザード関数の形状が複雑である可能性が低いことがわかっているとすると、速度を改善する)および再発 AG==TRUE(すなわち、それによって虚弱の項を条件とするイベント間の独立性を仮定する)のモデル化に 3 ノットを使用したことを除いて、デフォルト設定を使用した。

調整されていない分析では、モデルにおいて治療群のみが含まれた;調整された分析には、モデルにおける治療群に加えて、共変量として層別化因子(心血管リスクカテゴリ、地理的領域、およびエゼチミブの使用)も含まれた。

分析は、単一のイベントとして単一の暦日に発生する複数の評価項目の統計学的処理を考慮した、削減されたデータセットに基づく。

10

20

30

40

50

【表 4 7】

表 45. 完全なデータセットを使用した主要および主要な副次評価項目の事前指定された分析のハザードおよび割合比

	主要複合評価項目				主要な副次複合評価項目			
	未調整		調整済		未調整		調整済	
	RR/HR (95%CI)	p 値	RR/HR (95%CI)	p 値	RR/HR (95%CI)	p 値	HR (95%CI)	p 値
負の二項分布	0.67 (0.60、 0.76)	1.6× 10 ⁻¹⁰	0.69 (0.61、 0.77)	4.4×10 ⁻¹⁰	0.71 (0.62、 0.81)	1.4e- 06	0.71 (0.62、 0.82)	1.2× 10 ⁻⁰⁶
Andersen-Gill (I)	0.68 (0.63、 0.74)	3.4e-22	0.68 (0.63、 0.74)	3.0e-22	0.71 (0.64、 0.79)	1.8× 10 ⁻¹⁰	0.71 (0.63、 0.79)	1.7× 10 ⁻¹⁰
Andersen-Gill (II)	0.68 (0.61、 0.77)	4.5× 10 ⁻¹¹	0.68 (0.61、 0.76)	3.4×10 ⁻¹¹	0.71 (0.62、 0.81)	4.1× 10 ⁻⁷	0.71 (0.62、 0.81)	3.4× 10 ⁻⁰⁷
変更された WLW								
第 1 のイベント	0.76 (0.69、 0.83)	2.7× 10 ⁻⁸	0.75 (0.68、 0.83)	1.7×10 ⁻⁸	0.74 (0.65、 0.83)	7.4× 10 ⁻⁷	0.74 (0.65、 0.83)	7.1× 10 ⁻⁰⁷
第 2 のイベント	0.69 (0.61、 0.78)	4.6× 10 ⁻⁹	0.68 (0.60、 0.78)	3.1×10 ⁻⁹	0.75 (0.63、 0.89)	0.0011	0.75 (0.63、 0.89)	0.0011
第 3 のイベント	0.70 (0.60、 0.83)	2.2× 10 ⁻⁵	0.70 (0.60、 0.83)	2.1×10 ⁻⁵	0.79 (0.65、 0.96)	0.0170	0.79 (0.65、 0.96)	0.0171

割合比(RR)を、負の二項分布モデルの結果に対して表し、ハザード比(HR)を、Andersen-Gill (I)モデル、Andersen-Gill (II)モデル、および変更された Wei-Lin-Weisfeld モデルの結果に対して表す。

調整されていない分析では、モデルにおいて治療群のみが含まれた;調整された分析には、モデルにおける治療群に加えて、共変量として層別化因子(心血管リスクカテゴリ、地理的領域、およびエゼチミブの使用)も含まれた。

負の二項分布モデル。(参照文献を追加)

Andersen-Gill (I)モデルは、モデルに基づく分散推定を伴う強度モデルに基づいており、事前指定された方法論であった。

Andersen-Gill (II)モデルは、クラスターが患者 ID に設定された、クラスターロバスト標準誤差を含む比例平均モデルに基づく。これは、事前指定された方法よりも標準的な方法論である。

【0 4 9 6】

図 4 0、図 3 4、および表 4 7 に示されるように、主要評価項目の各構成要素の総イベントも著しく低減された。

【0 4 9 7】

図 4 1 A および 4 1 B は、負の二項分布モデルによる選択されたサブグループ分析での主要および主要な副次複合評価項目の合計を示す。複合主要評価項目の 5 つの構成要素について、イコサペントエチルで 5 年間治療された 1 0 0 0 名の患者ごとのリスクの差異を図 4 2 に示し、その期間内に、約 1 5 9 の総主要評価項目イベント: 1 2 の心血管死、4 2 の心筋梗塞、1 4 の脳卒中、7 6 の冠動脈血行再建、および不安定狭心症による入院の 1 6 の発作を予防することができた。図 4 3 および 4 4 は、それぞれ、調整されていない値および調整された値の削減されたデータセットの、総主要複合評価項目イベントおよび主要な副次複合評価項目イベント、ならびに第 1、第 2、および第 3 の発生のフォレストプロットを示す。図 4 5 および図 4 6 は、それぞれ、調整されていない値を使用して削減されたデータの、総主要複合評価項目イベントおよび総主要副次複合評価項目イベント、ならびに第 1、第 2、および第 3 の発生を示す。図 4 7 および図 4 8 は、それぞれ、調整された値を使用して削減されたデータセットの、総主要複合評価項目イベントおよび主要な副次複合評価項目イベント、ならびに第 1、第 2、および第 3 の発生を示す。図 4 9 お

10

20

30

40

50

よび図50は、それぞれ、調整されていない値および調整された値の完全なデータセットの、総主要複合評価項目イベントおよび主要な副次複合評価項目イベント、ならびに第1、第2、および第3の発生を示す。

【0498】

複合主要評価項目の5つの構成要素について、AMR101で5年間治療された1000名の患者ごとのリスクの差異を図51に示し、その期間内に、約159の総主要評価項目イベント：12の心血管死、42の心筋梗塞、14の脳卒中、76の冠動脈血行再建、および不安定狭心症による入院の16の発作を予防することができた。

【0499】

再発イベントを有する患者における治療薬アドヒアランスも探究した。第1の主要評価項目イベント（致死性または非致死性）の時点で、第1の主要評価項目イベントを有する81.3%（573/705）のイコサペントエチルおよび81.8%（737/901）のプラセボの患者は、無作為化された治療薬を受けていた。その後の主要評価項目イベント（致死性または非致死性）の時点で、第2のイベントを有する79.7%（188/236）および79.5%（299/376）の患者、第3のイベントを有する68.1%（49/72）および74.1%（106/143）の患者、ならびに第4のイベントを有する68.0%（17/25）および71.6%（48/67）の患者は、それぞれ、イコサペントエチルグループおよびプラセボ群で、無作為化された治療薬を受けていた。したがって、第1、第2、第3、および第4のイベントの大部分は、患者が無作為化された研究治療を受けている間に発生した。再発イベントを有する患者間の治療薬アドヒアランスの数値的差異は、治療群間で統計的に有意ではなかった。

【0500】

結論

実施例1に記載されるREDUCE-IT臨床試験のこれらの総イベント分析では、イコサペントエチル対プラセボによる総虚血性イベントの大幅かつ著しい低減が総イベント分析で見出された。様々な統計学的方法論による3つの事前指定された分析および1つの事後分析は、実質的な相対的および絶対リスクの低減とともに、総虚血性イベントに対する一貫した効果を示した。イコサペントエチルでの主要複合評価項目の虚血性イベントの合計（すなわち、第1およびその後）において30%の相対リスクの低減があった。5年間イコサペントエチルで治療された患者1000名ごとに、約159の総主要評価項目イベントを予防することができた。ハードMACEの主要な副次評価項目の総イベントもまた、大幅な臨床的に意義のある低減を示し、これにより、主要評価項目で見られる重要な虚血性イベントの著しい低減がさらに確認された。

【0501】

複合主要評価項目の各個別の構成要素に対して、第1、その後、および全体的な虚血性イベントの著しい低減があった。様々な異なる虚血性評価項目（例えば、冠動脈、脳、致死性および非致死性イベント、ならびに血行再建）にわたるイコサペントエチルのこの利益は、薬物の利益がトリグリセリドの低下のみによって説明される可能性が低いことを提案し、観察された利益を達成するために一緒に作用し得るトリグリセリドの低下を超えた薬物の作用の複数のメカニズムがあるということ強く提案する。

【0502】

イコサペントエチルは忍容性が良好であり、深刻な有害イベント対プラセボの割合に著しい差はなかった。両方の治療群で全体的な割合は低く、いずれのイベントも致命的ではなかったが、イコサペントエチルでは、判定された出血性脳卒中、深刻な中枢神経系出血、または胃腸出血の著しい増加はなかったとはいえ、深刻な出血が増加する傾向があった。臨床試験の患者で観察された心房細動または心房粗動評価項目による入院において、小さいが統計的に有意な増加があった。それにもかかわらず、致死性および非致死性脳卒中（28%）、心停止（48%）、突然死（31%）、ならびに心血管死（20%）の著しい低減を含む、多数の重要な虚血性イベントは薬物によって回避され、非常に好ましいリスク便益プロファイルを示す。

10

20

30

40

50

【0503】

REDUCE - IT 臨床試験の患者は、研究設計ごとに予想され、同様の高リスクスタチン治療を受けた患者集団の履歴データと一致する年間プラセボイベントの割合（5.74%）により示唆されるように、虚血性イベントのリスクが高い集団を代表する。したがって、REDUCE - IT 患者の総アテローム性動脈硬化イベントの負荷も高かったことは驚くべきことではない。イコサペントエチルによる実質的かつ一貫したリスクの低減は、主要評価項目、各寄与する構成要素、および主要な副次評価項目の総イベント分析で観察された。第1のイベントまでの時間の結果は、低い治療必要数（NNT）を提供する（すなわち、主要評価項目の場合は21；主要な副次評価項目の場合は28）；総イベント分析の結果は、これらの患者におけるイコサペントエチルによる総アテローム性動脈硬化負荷の実質的な低減の増分証拠を提供し、5年間イコサペントエチルで治療された100名の患者ごとに16の総主要イベントが予防された。いかなる特定の理論によっても拘束されることを意図しないが、幅広い選択基準および比較的少数の除外基準を考えると、これらの結果は、アテローム性動脈硬化症または糖尿病を有する、リスクにあるスタチン治療を受けた患者の大部分に一般化され得る。

10

【0504】

再発イベントを有する患者の治療薬アドヒアランスは、それらの第1の主要評価項目イベントの時点で両方の治療群で強く、第1のイベントから第4のイベントの発生まで、両方の治療群でやや低減した。例えば、致死性、または非致死性主要評価項目イベントの第1の発生の時点で、第1の主要評価項目イベントを有する81.3%のイコサペントエチルおよび81.8%のプラセボの患者は、治療薬を受けていた；これらの割合は、第4の主要評価項目イベントを有する患者について、68.0%および71.6%に低減した。

20

【0505】

REDUCE - IT 試験の主要な研究結果と、本明細書で議論される再発および総評価項目イベントの所見は、心血管転帰の利益がスタチン治療を受けた患者において一貫して観察されていない、トリグリセリドレベルを低下させる他の薬剤および低用量オメガ3脂肪酸混合物を使用した心血管転帰研究とはまったく対照的である。EPAは、固有の脂質およびリポタンパク質、抗炎症、抗血小板、抗血栓、ならびに細胞修飾作用を有し、これらのすべては、アテローム性動脈硬化のプラークの発達の低下、進行の遅延、および安定化の増加などのアテローム性動脈硬化過程における利益に寄与し得る。これらのEPA関連効果の総寄与は、イコサペントエチルによる総虚血性イベントの大幅な観察された低減に寄与し得る。

30

【0506】

この研究で採用されている各総イベント分析モデルは、いくつかの異なる強みおよびいくつかの重複する強みを含む、その後のイベントの統計学的処理を提供する。統計学的方法論の差異にもかかわらず、モデル全体での所見の一貫性は、研究の結論および根本的な転帰データのロバスト性を言及する。

【0507】

結論として、1日4グラムのイコサペントエチル（すなわち、2グラムを1日2回投与される）は、様々な個別の虚血性評価項目にわたって観察される一貫した利益とともに、良好に管理されたLDL - Cおよび上昇したトリグリセリドを含む心血管リスク因子を有するスタチン治療を受けた患者における総虚血性イベントを著しく低減する。そのような患者では、イコサペントエチルは、アテローム性動脈硬化症イベントの総負荷を、スタチン療法単独で提供されるものを超えてさらに低減するための重要な治療選択肢を提供する。

40

【0508】

実施例4：ベースライントリグリセリドおよびLDL - C三分位値の関数としてのスタチン治療を受けた患者における虚血性イベントに対するイコサペントエチルの影響

以下の実施例の目的は、トリグリセリドレベルおよびLDL - Cレベルの関数として実施例1に記載されるように、イコサペントエチルがREDUCE - IT試験の患者にお

50

る虚血性イベントをどの程度低減させたかを決定することであった。

【0509】

実施例1に記載されるREDUCE-IT試験では、スタチンで安定化されたトリグリセリドレベルの試験を含む適格性を判定するために、患者はスクリーニング来院を受けた。患者がトリグリセリドレベルおよびLDL-Cレベルを含む選択および除外基準を満たしていれば、その後の無作為化来院時に研究に参加することができた。トリグリセリドレベルおよびLDL-Cレベルは、無作為化来院時に採取された血液からも測定されたが、無作為化の値は、研究適格性には利用されなかった。無作為化の値は、以前に適格性来院内で満たされた選択基準の範囲内に収まるとは限らなかった。

【0510】

トリグリセリドレベルの分析

全体として、患者のベースライントリグリセリドレベルは、81mg/dL~1401mg/dLの範囲であった。次いで、患者を、それらのトリグリセリドレベルに基づいて3つの三分位値に分類した。最低の三分位値範囲には、163mg/dLのトリグリセリドレベルの中央値で、81~190mg/dLのトリグリセリドレベルを有する患者が含まれ、中間の三分位値範囲には、217mg/dLのトリグリセリドレベルの中央値で、>190~250mg/dLのトリグリセリドを有する患者が含まれ、最高の三分位値範囲には、304mg/dLのトリグリセリドレベルの中央値で、>250~1401mg/dLのトリグリセリドレベルを有する患者が含まれた。三分位値によってトリグリセリドカテゴリを含むための患者のベースライン特性を、以下の表46に示す。

【表48】

表 46. 患者のベースライン特性

	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)
年齢(年)	64	64
女性、%	28.4%	29.2%
CV リスクカテゴリ、%		
二次予防コホート	70.7%	70.7%
一次予防コホート	29.3%	29.3%
以前のアテローム性動脈硬化性心血管疾患、%	68.9%	69.3%
以前のアテローム性動脈硬化性脳血管疾患、%	15.7%	662(16.2%)
以前のアテローム性動脈硬化性末梢動脈疾患、%	9.5%	388(9.5%)
LDL-C(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	74.0(61.5~88.0)	76.0(63.0~89.0)
トリグリセリド(mg/dL)、中央値(Q1~Q3)	216.5(176.5~272.0)	216.0(175.5~274.0)
トリグリセリドカテゴリ(三分位値による)*		
≥81~≤190mg/dL		中央値 163mg/dL
>190~≤250mg/dL		中央値 217mg/dL
>250~≤1401mg/dL		中央値 304mg/dL

【0511】

図52は、CV死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、冠動脈血行再建、または入院を必要とする不安定狭心症の主要複合評価項目の総イベント(つまり、第1およびその後)が、全体のトリグリセリド範囲にわたって、および定義されるトリグリセリド三分位値の各々以内で、すべての患者において低減されたことを示すフォレストプロットである。同様に、図53は、主要複合評価項目の第1のイベントまでの時間が、トリグリセリド範囲全体にわたって低減されたことを示す。

【0512】

LDL-Cレベルの分析

全体として、患者のLDL-Cレベルは、1 mg/dL未満～208 mg/dL未満を有する患者の範囲であった。次いで、患者を、それらのLDL-Cレベルに基づいて3つの三分位値に分類した。最低の三分位値範囲には、1 mg/dL～67 mg/dLのLDL-Cレベルを有する患者が含まれ、中間の三分位値範囲には、>67～84 mg/dLのLDL-Cレベルを有する患者が含まれ、最高の三分位値範囲には、>84～208のLDL-Cレベルを有する患者が含まれた。図54は、全体のLDL-C範囲にわたる、および1年目における定義されるLDL-C三分位値の各々以内の、CV死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、冠動脈血行再建、または不安定狭心症の主要複合評価項目に対するイコサペントエチル投与の効果を示すフォレストプロットである。この研究は、患者のLDL-Cレベルに関係なく、重要な主要複合評価項目が低減したことを示した。

【0513】

結論

結論として、すべての三分位値にわたるベースライントリグリセリドレベル（例えば、81 mg/dL～1410 mg/dL）およびすべての三分位値にわたるLDL-Cレベル（例えば、1 mg/dL～208 mg/dL）を有したREDUCE-IT臨床試験の患者は、それらの特定のトリグリセリドのベースラインレベルおよび/またはLDL-Cレベルに関係なく、1日当たり4 gのイコサペントエチルの投与により恩恵を受け、第1の心血管イベントまでの時間だけでなく、主要および所要な副次複合評価項目の両方での総心血管イベントにおいても統計的に有意な低減を経験した。

【0514】

REDUCE-IT臨床試験の結果は、イコサペントエチルの投与に関連する心血管の著しい利益を示した。いくつかの要因が心血管リスクの著しい低減に寄与することが企図される。いかなる特定の理論にも拘束されることを意図しないが、寄与因子のうちの1つは、オメガ3脂肪酸の研究の以前の研究とは対照的に、患者に投与されるイコサペントエチルの用量および配合に関連し得る。追加の寄与因子は、患者の血圧に関連し得る。例えば、複数の比較の調整なしの、イコサペントエチルの事前指定された探索的分析は、図55に示されるように、収縮期血圧1.3 mmHg（95% CI、0.9～1.6）および拡張期血圧0.5 mmHg（95% CI、0.3～0.7）でのベースラインからの平均のプラセボ補正した低減を示した。図55は、ITT集団の混合効果モデルによる、経時的なベースライン血圧からの変化の繰り返し測定分析を示す（イコサペントエチル：n = 4089、プラセボ：n = 4091、患者当たりの最大観察数 = 6）。これらの差異はわずかであるように見られるが、それらがイコサペントエチルの利益に貢献し得ると企図される。バイオマーカー（例えば、アラキドン酸に対するEPAの比率）および血圧もまた、イコサペントエチルの効果の理解および心血管リスクの観察された低減についての潜在的な機能的洞察を提供し得ることがさらに企図される。さらに、長期の臨床試験で一般的であるように、治験薬アドヒアランスは経時的に衰退した。しかしながら、衰退にもかかわらず、図56に示されるように、総イベントに対して長期的に持続する治療効果があった。

【0515】

実施例5：REDUCE-IT試験の対照群応答分析

以下の実施例の目的は、実施例1に記載されるように、REDUCE-IT試験の患者における虚血性イベントの対照群分析を実施することであった。この研究は、結果が吸収不良の可能性によって影響を受けるか否かを探索することに焦点を当てた。プラセボ中の鉱油が一部の患者のスタチン吸収に悪影響を及ぼした可能性がある場合、これは群間の結果の差に寄与した可能性がある。

【0516】

この可能性を探索するために、事後分析を実施して、プラセボ治療を受けた患者が1年で導出LDL-Cレベルの増大を示したか、または、LDL-Cレベルが変化しなかった

10

20

30

40

50

／低減したかに応じて、主要および重要副次評価項目に関してAMR101の効果をプラセボと、これら2つのプラセボ群の直接比較とともに、比較した。

【0517】

結果

プラセボ群における1年目のLDL-Cの増大または変化なし／低減によるAMR101対プラセボの無作為化の日付から主要評価項目までの時間の Kaplan-Meier 曲線を、図57Aに示す。AMR101群とLDL-Cが増大したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは0.79(95%CI:0.70~0.88)であり；AMR101群とLDL-Cの変化のないまたは低減したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは同じく0.79(95%CI:0.70~0.91)であり；また、LDL-Cが増大したプラセボ患者の群とLDL-Cの変化のないまたは低減したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは1.01(95%CI:0.87~1.17)であった。したがって、LDL-Cの変化なしまたは低減があった患者と比較して、LDL-Cの増加があったプラセボ群の患者の主要評価項目イベント率において明らかな差はなかった。

10

【0518】

プラセボ群における1年目のLDL-Cの増大または変化なし／低減によるAMR101対プラセボの無作為化の日付から重要副次評価項目までの時間の Kaplan-Meier 曲線を、図57Bに示す。AMR101群とLDL-Cが増大したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは0.80(95%CI:0.70~0.93)であり；AMR101群とLDL-Cの変化のないまたは低減したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは0.74(95%CI:0.63~0.88)であり；また、LDL-Cが増大したプラセボ患者の群とLDL-Cの変化のないまたは低減したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは0.92(95%CI:0.77~1.10)であった。

20

【0519】

したがって、主要評価項目イベント率に関する所見と同様に、LDL-Cの変化なしまたは低減があった患者と比較して、LDL-Cの増加があったプラセボ群の患者の重要副次評価項目イベント率において明らかな差はなかった。

【0520】

同様の事後分析を実施して、プラセボ治療を受けた患者に、非LDL-C、TG、およびHDL-C(各々1年目において)、ならびにアポBおよびhsCRPレベル(各々2年目において)の増大があったか、または変化しなかった／低減したかに応じて、主要および重要副次評価項目に関してAMR101の効果をプラセボと比較した。

30

【0521】

プラセボ群における2年目のhsCRPの増大または変化なし／低減によるAMR101対プラセボの無作為化の日付から主要評価項目までの時間の Kaplan-Meier 曲線を、図58Aに示す。AMR101群とhsCRPが増大したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは0.79(95%CI:0.71~0.89)であり；AMR101群とhsCRPの変化のないまたは低減したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは0.83(95%CI:0.72~0.96)であり；また、hsCRPが増大したプラセボ患者の群とhsCRPの変化のないまたは低減したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは1.05(95%CI:0.90~1.22)であった。

40

【0522】

したがって、hsCRPの変化なしまたは低減があった患者と比較して、hsCRPの増加があったプラセボ群の患者の主要評価項目イベント率において明らかな差はなかった。

【0523】

プラセボ群における2年目のhsCRPの増大または変化なし／低減によるAMR101対プラセボの無作為化の日付から重要副次評価項目までの時間の Kaplan-Meier 曲線を、図58Bに示す。AMR101群とhsCRPが増大したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは0.83(95%CI:0.71~0.95)であり；AMR101群と

50

hsCRPの変化のないまたは低減したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは0.85(95%CI:0.71~1.02)であり；また、hsCRPが増大したプラセボ患者の群とhsCRPの変化のないまたは低減したプラセボ患者の群とを比較すると、HRは1.03(95%CI:0.85~1.24)であった。

【0524】

したがって、hsCRPの変化なしまたは低減があった患者と比較して、hsCRPの増加があったプラセボ群の患者の重要副次評価項目イベント率において明らかな差はなかった。

【0525】

結論

これらの事後分析において、脂質および炎症性バイオマーカーの変化なしまたは低減があった患者と比較して、脂質および炎症性バイオマーカーの増加があったプラセボ群の患者の主要評価項目または重要副次評価項目イベント率において明らかな差はなかった。

【0526】

プラセボ中の鉱油がスタチンまたは他の重要な薬物の重大な吸収不良を引き起こしている場合、下痢(吸収不良の理論的シナリオの潜在的なマーカーとして)の患者は、吸収の低減に関連するイベント率が高く、他の投与された治療法の吸収および有効性が潜在的に低減することによる率が高いと予測される可能性がある。下痢(吸収不良の理論的シナリオにおける潜在的なマーカーとして)の発症日における患者を打ち切ることによる主要および重要副次評価項目の分析は、ITT集団全体を使用した一次分析に差がないことを示唆している。

【0527】

実施例6: REDUCE-IT試験からの統計的および分析的考察および分析

以下の実施例の目的は、実施例1に記載されるように、REDUCE-IT試験の探索的および支持的分析を実施することであった。

【0528】

共変量の調整

REDUCE-IT試験の主要評価項目の主な分析では、治療は層別化Cox比例ハザードモデルで採用された唯一の共変量であった。層別化変数には、ベースラインでのCVリスクカテゴリ(一次予防コホートおよび二次予防コホート)、ベースラインでのエゼチミブの使用(はい/いいえ)、および地理的領域(西洋、東ヨーロッパ、およびアジア太平洋)が含まれていた。

【0529】

モデルには、処置、および、段階的な選択手順によって特定される、以下の変数のいずれかが含まれていた:(1)性別;(2)ベースラインにおける年齢(<65歳または65歳);(3)人種(白人および非白人);(4)ベースラインにおける糖尿病の有無;(5)ベースラインLDL-C(三分位値による);(6)ベースラインHDL-C(三分位値による);(7)ベースライン非HDL-C(三分位値による);(8)ベースラインTG(三分位値による);(9)ベースラインhsCRP(3mg/Lおよび>3mg/L);(10)ベースラインアポB(三分位値による);(11)ベースラインRLP-C(三分位値による);(12)ベースラインにおけるホプキンス算出LDL-C(三分位値による)。(13)ベースラインにおける胸囲/身長比;(14)ベースラインにおける胸囲。

【0530】

SAS比例ハザード回帰手順を使用して、重要なベースライン共変量の段階的な選択を自動的に実行した。比例ハザードモデルにベースライン共変量を含めるための最小p値は0.05であり、すべてのベースライン共変量がモデルによって評価された後、 $p < 0.10$ のこれらの選択されたベースライン共変量は重要なベースライン共変量として最終モデルに残る。2つの治療群を比較するHR、95%CI、およびp値、ならびに最終モデル内の選択された各重要なベースライン共変量を調整するためのHR、95%CI、およ

10

20

30

40

50

び p 値が提示された。

【 0 5 3 1 】

段階的選択手順によって特定されたベースライン共変量を調整する主要評価項目の分析の結果を表 4 7 に要約する。HR および 9 5 % C I は、主要評価項目の分析に対する所見と一致して、AMR 1 0 1 の方がプラセボよりも主要な CV イベントのリスクが有意に低いことを示唆している。

【 表 4 9 】

表 47. 段階的選択手順によって特定されたベースライン共変量を調整することによる、無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別分析 (ITT 集団)

共変数	有意性 P 値	HR (95%CI)
		AMR101/プラセボ
特定された重要な共変量の調整 ¹		
性別	<0.0001	0.751 (0.680~0.829)
ベースラインにおける年齢 (<65 歳または ≥65 歳)	0.0006	0.755 (0.684~0.833)
ベースラインにおける糖尿病の有無	<0.0001	0.750 (0.679~0.827)
ベースライン hsCRP (≤3mg/L または >3mg/L)	<0.0001	0.750 (0.679~0.828)
ベースライン非 HDL-C (三分位値による)	0.0003	0.755 (0.684~0.833)
全体 (選択したすべての共変量を有する)		0.750 (0.680~0.828)

略語: CI=信頼区間; CV=心血管; HR=ハザード比; hsCRP=高感度 C 反応性タンパク質; ITT=治療対象; 非 HDL-C=非高密度リポタンパク質コレステロール。

1 ハザード比および 95%CI は、係数としての治療および共変量としての特定された有意ベースライン変数を有する Cox 比例ハザードモデルからのものであり、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。共変量の有意性の p 値は、共変量がモデルに入るための、およびモデルにとどまるための p 値がそれぞれ 0.05 および 0.1 の Cox 比例ハザードモデルを使用した段階的選択プロセスごとの最終モデルからのものである。

【 0 5 3 2 】

段階的選択手順によって特定されたベースライン共変量を調整する重要副次評価項目の分析の結果を表 4 8 に要約する。HR および 9 5 % C I は、重要副次評価項目の分析に対する所見と一致して、AMR 1 0 1 の方がプラセボよりもハード M A C E イベントのリスクが有意に低いことを示唆している。

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 48. 段階的選択手順によって特定されたベースライン共変量を調整することによる、無作為化の日付から重要副次評価項目までの時間の層別分析 (ITT 集団)

共変数	有意性 P 値	HR (95%CI)
		AMR101/プラセボ
特定された重要な共変量の調整 ¹		
性別	<0.0001	0.734 (0.650~0.829)
ベースラインにおける年齢 (<65 歳または ≥65 歳)	<0.0001	0.739 (0.654~0.834)
ベースラインにおける糖尿病の有無	<0.0001	0.731 (0.647~0.825)
ベースライン hsCRP (≤3mg/L または >3mg/L)	<0.0001	0.731 (0.648~0.826)
ベースライン非 HDL-C (三分位値による)	0.0015	0.738 (0.654~0.833)
全体 (選択したすべての共変量を有する)		0.730 (0.647~0.825)

略語: CI=信頼区間; CV=心血管; HR=ハザード比; hsCRP=高感度 C 反応性タンパク質; ITT=治療対象; 非 HDL-C=非高密度リポタンパク質コレステロール。

1 ハザード比および 95%CI は、係数としての治療および共変量としての特定された有意ベースライン変数を有する Cox 比例ハザードモデルからのものであり、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。共変量の有意性の p 値は、共変量がモデルに入るための、およびモデルにとどまるための p 値がそれぞれ 0.05 および 0.1 の Cox 比例ハザードモデルを使用した段階的選択プロセスごとの最終モデルからのものである。

10

20

【0 5 3 3】

追加の探索的分析として、ベースライン後の脂質値と主要および重要副次評価項目の治療効果との間の関係を、Cox 比例ハザードモデルにおいて時変共変量として脂質値 (4 ヶ月、1 年でなど) を追加することによって評価した。比例ハザード仮定の診断プロットを評価した。

【0 5 3 4】

ベースライン後脂質の時変共変量を調整する主要評価項目の分析の結果を表 4 9 に要約する。HR および 95%CI は、主要評価項目の分析に対する所見と一致して、AMR101 の方がプラセボよりも主要な CV イベントのリスクが有意に低いことを示唆している。

30

40

50

【表 5 1】

表 49: ベースライン後脂質の時変共変量を調整することによる無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別分析 (ITT 集団)

脂質共変量 ¹	治療 (AMR101 対プラセボ) 治療の HR (95%CI) (共変量の調整 ²)	脂質共変量	
		1 単位共変量変化の	
		HR (95%CI) ³	有意性 P 値 ⁴
TG (mg/dL)	0.772 (0.700~0.853)	1.001 (1.000~1.001)	<0.0001
導出 LDL-C (mg/dL)	0.752 (0.681~0.830)	1.000 (0.998~1.002)	0.8043
LDL-C (超遠心分離) (mg/dL)	0.759 (0.687~0.839)	1.000 (0.998~1.002)	0.9774
LDL-C (フリーデヴァルト) (mg/dL)	0.760 (0.688~0.839)	1.002 (1.000~1.003)	0.0521
LDL-C (ホブキンス) (mg/dL)	0.772 (0.699~0.852)	1.004 (1.002~1.006)	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	0.730 (0.661~0.806)	0.978 (0.973~0.983)	<0.0001
非 HDL-C (mg/dL)	0.784 (0.710~0.866)	1.004 (1.003~1.005)	<0.0001
アポ B (mg/dL)	0.762 (0.690~0.842)	1.002 (1.000~1.005)	0.0309
hsCRP (mg/dL)	0.758 (0.686~0.836)	1.068 (1.021~1.117)	0.0043
RLP-C (mg/dL)	0.784 (0.709~0.866)	1.008 (1.006~1.011)	<0.0001

略語: アポ B=アポリポタンパク質 B; CI=信頼区間; CV=心血管; HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール; HR=ハザード比; hsCRP=高感受性 C 反応性タンパク質; ITT=治療対象; LDL-C=低密度リポタンパク質コレステロール; RLP-C=残存リポタンパク質コレステロール; TG=トリグリセリド。

1 時変脂質共変量は、有効性評価項目の開始前に収集された最後の非欠損脂質データとして導出された。

2 ハザード比および 95%CI は、係数としての治療および共変量としての時変脂質を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

3 Cox 比例ハザードモデルからの推定時変共変量に基づく、脂質共変量の 1 単位増大のハザード比。

4 比例ハザードモデルに時変共変量を含めることの有意性を試験するための P 値。

【0 5 3 5】

ベースライン後脂質の時変共変量を調整する重要副次評価項目の分析の結果を表 5 0 に要約する。HR および 95%CI は、重要副次評価項目の分析に対する所見と一致して、AMR101の方がプラセボよりもハードMACEイベントのリスクが有意に低いことを示唆している。

10

20

30

40

50

【表 5 2】

表 50. ベースライン後脂質の時変共変量を調整することによる無作為化の日付から重要副次評価項目までの時間の層別分析 (ITT 集団)

脂質共変量 ¹	治療 (AMR101 対プラセボ) 治療の HR (95%CI) (共	脂質共変量	
	変量の調整 ²)	1 単位共変量変化の HR (95%CI) ³	有意性 P 値 ⁴
TG (mg/dL)	0.754 (0.668~0.851)	1.001 (1.000~1.001)	<0.0001
導出 LDL-C (mg/dL)	0.740 (0.655~0.836)	1.001 (0.999~1.003)	0.3818
LDL-C (超遠心分離) (mg/dL)	0.737 (0.652~0.834)	1.001 (0.999~1.003)	0.3873
LDL-C (フリーデヴァルト) (mg/dL)	0.747 (0.662~0.844)	1.003 (1.001~1.005)	0.0014
LDL-C (ホブキンス) (mg/dL)	0.761 (0.674~0.860)	1.006 (1.004~1.008)	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	0.710 (0.629~0.802)	0.975 (0.969~0.981)	<0.0001
非 HDL-C (mg/dL)	0.773 (0.684~0.874)	1.005 (1.004~1.006)	<0.0001
アポ B (mg/dL)	0.752 (0.665~0.850)	1.005 (1.002~1.007)	0.0004
hsCRP (mg/dL)	0.745 (0.660~0.841)	1.120 (1.070~1.171)	<0.0001
RLP-C (mg/dL)	0.768 (0.679~0.867)	1.009 (1.006~1.012)	<0.0001

10

20

略語: アポ B=アポリポタンパク質 B; CI=信頼区間; CV=心血管; HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール; HR=ハザード比; hsCRP=高感度 C 反応性タンパク質; ITT=治療対象; LDL-C=低密度リポタンパク質コレステロール; RLP-C=残存リポタンパク質コレステロール; TG=トリグリセリド。

- 1 時変脂質共変量は、有効性評価項目の開始前に収集された最後の非欠損脂質データとして導出された。
- 2 ハザード比および 95%CI は、係数としての治療および共変量としての時変脂質を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。
- 3 Cox 比例ハザードモデルからの推定時変共変量に基づく、脂質共変量の 1 単位増大のハザード比。
- 4 比例ハザードモデルに時変共変量を含めることの有意性を試験するための P 値。

30

【0 5 3 6】

サブグループの検査

主要評価項目のサブグループ分析。

【0 5 3 7】

主要評価項目の分析は、関心のある次の重要サブグループに対して行われた：(1) 性別 (男性および女性)；(2) 年齢群 (< 65 歳および ≥ 65 歳)；(3) 人種 (白人および非白人)；(4) 地理的領域 (西洋、東ヨーロッパ、およびアジア太平洋)。(5) 米国および米国以外；(6) ベースラインのエゼチミブの使用 (はいおよびいいえ)；(7) CV リスクカテゴリ (CV リスクカテゴリ 1 = 二次予防コホート；CV リスクカテゴリ 2 = 一次予防コホート)；(8) ベースライン糖尿病 (はいおよびいいえ)；(9) ベースラインスタチン強度 (高、中、および低)；(10) ベースライン TG ≥ 200 mg/dL および < 200 mg/dL；(11) ベースライン TG ≥ 150 mg/dL および < 150 mg/dL；(12) ベースライン TG 中央値および TG < 中央値；(13) ベースライン TG ≥ 200 mg/dL および HDL-C < 35 mg/dL (はいおよびいいえ)；(14) ベースライン TG レベル ≥ 150 mg/dL、HDL-C レベルが男性で < 40 mg/dL、女性で < 50 mg/dL；(15) ベースライン HbA1c 値 (< 6.5% または ≥ 6.5%)；(16) ベースライン末梢動脈疾患 (はいおよびいいえ)；(17) 三分位値によるベースライン RLP-C；(18) ベースライン hsCRP (

40

50

2 mg / L および > 2 mg / L) および性別 ; (19) ベースライン hsCRP (3 mg / L および > 3 mg / L) および性別。 (20) ベースライン eGFR (< 60 mL / 分 / 1.73 m²、60 ~ < 90 mL / 分 / 1.73 m²、および 90 mL / 分 / 1.73 m²) ; (21) 三分位値によるベースライン LDL - C (1 ~ 67 mg / dL、> 67 ~ 84 mg / dL、および > 84 ~ 208 mg / dL) ; (22) 三分位値によるベースライン HDL - C (17 ~ > 36.5 mg / dL、> 36.5 ~ 43.5 mg / dL、および > 43.5 ~ 107.5 mg / dL) および性別による三分位値 ; (23) 三分位値によるベースラインアポ B (17.5 ~ 76 mg / dL、> 76 ~ 89 mg / dL、および > 89 ~ 207 mg / dL) ; (24) 三分位値によるベースライン非 HDL - C (60.5 ~ 109 mg / dL、> 109 ~ 127.5 mg / dL、および > 127.5 ~ 244 mg / dL) ; (25) 三分位値によるベースライン TG (81.25 ~ 190 mg / dL、> 190 ~ > 250 mg / dL、および > 250 ~ 1401 mg / dL) および性別による三分位値 ; (25) ベースライン TG の最高三分位値およびベースライン HDL - C の最低三分位値の組み合わせ ; ならびに (26) ベースライン TG の性別別の最高三分位値、およびベースライン HDL - C の最低三分位値。

10

【0538】

相互作用項については、p 値 < 0.15 が有意であるとみなされ、これは、サブグループの相互作用が治療効果に影響を与えた可能性があることを示している。以下のサブグループ分析に関して、研究設計ごとに、サブグループ分析は、特にサブグループが登録された集団の 50% 未満を表す場合、およびサブグループのイベント率が低い場合、個々のサブグループ内で統計的に有意な結果を検出する能力が不足している。例えば、個々のサブグループに、サブグループ比較の有意性と非有意性との相互作用 p 値に近づく統計がある場合、これらの結果は、特定のサブグループからより多くの患者が登録された場合、または登録された患者がより長く追跡された場合、より多くのイベントが発生し、個々の分析の傾向がほぼ有意なものから実際に有意なものに変わる可能性がある。サブグループの相互作用 p 値が有意である場合でも、これは必ずしも 1 つのサブグループで効果がないことを意味するのではなく、単にサブグループ間で効果が異なることを意味する。

20

【0539】

地理的領域、CV リスクカテゴリ、ベースラインのエゼチミブ使用、性別、および年齢群のサブグループによる主要評価項目の分析のフォレストプロットを図 59 に示す。1 の線の左側にある HR の点推定値 (HR = 1) によって示されるように、結果は一般的に一次分析と一致していた。すなわち、AMR 101 の治療上の利点 (主要な有害 CV イベントのリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫しており、地域、エゼチミブの使用、および性別によるサブグループ分析では、有意でない相互作用 p 値が観察された。

30

【0540】

二次予防サブグループ (CV リスクカテゴリ 1) の場合、プラセボ群の患者の 25.5% (738 / 2893) と比較して、AMR 101 群の患者の 19.3% (559 / 2892) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.726 [95% CI : 0.650 ~ 0.810])。一次予防サブグループ (CV リスクカテゴリ 2) の場合、プラセボ群の患者の 13.6% (163 / 1197) と比較して、AMR 101 群の患者の 12.2% (146 / 1197) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.876 [95% CI : 0.700 ~ 1.095])。相互作用 p 値は有意であった (p = 0.1388)。

40

【0541】

研究設計と一致して、ITT 集団で無作為化された患者の 29.3% は一次予防サブグループ (CV リスクカテゴリ 2) に属し、イベント率は二次予防サブグループ (CV リスクカテゴリ 1) に比べて低かった。

【0542】

50

< 65歳サブグループの場合、プラセボ群の患者の21.1% (460 / 2184)と比較して、AMR101群の患者の14.4% (322 / 2232)において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.650 [95% CI: 0.564 ~ 0.750])。65歳サブグループの場合、プラセボ群の患者の23.1% (441 / 1906)と比較して、AMR101群の患者の20.6% (383 / 1857)において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.873 [95% CI: 0.761 ~ 1.001])。相互作用p値は有意であった (p = 0.0037)。無作為化された患者の半数未満 (46%) がベースラインで65歳以上であり、95% CIの上限がちょうど1を超えており (1.001)、利点に向かう傾向を示唆している。

【0543】

白人対非白人、ベースライン糖尿病、ベースラインスタチン強度、ベースラインTG 200対<200 mg/dL、ベースラインTG 150、ならびにベースラインTG 200 mg/dLおよびHDL-C 35 mg/dLのサブグループによる主要評価項目の分析のフォレストプロットを、図60に示す。

【0544】

注目すべきことに、単離されたTGの相互作用p値は、ベースラインTG 150 mg/dL対TG < 150 mg/dLの患者、またはベースラインTG 200 mg/dL対TG < 200 mg/dLの患者では有意ではなかった。ベースラインTG < 150 mg/dLの患者におけるAMR101効果は、1に交差する95% CIの上限 (1.087) によって示されるように、独立して有意に達しなかったが、このサブグループは小さかった (無作為化患者の10.3%)。150および200 mg/dLでのベースラインTGカットの有意でない相互作用p値と組み合わせると、研究集団内のベースラインTGレベルに関係なく、主要評価項目におけるAMR101の利点が示唆される。

【0545】

ベースラインTG 200 mg/dLおよびHDL-C 35 mg/dLの患者は、アテローム発生リポタンパク質表現型を伴う複合型脂質異常症のサブセット (すなわち、アテローム性脂質異常症) を表している可能性があり、CHDリスクを高めることが示唆されている (NCEP 2002)。アテローム性脂質異常症を患う患者の場合、プラセボ群の患者の27.0% (214 / 794)と比較して、AMR101群の患者の18.1% (149 / 823)において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.623 [95% CI: 0.505 ~ 0.769])。アテローム性脂質異常症を患わない患者の場合、プラセボ群の患者の20.9% (687 / 3293)と比較して、AMR101群の患者の17.0% (554 / 3258)において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.791 [95% CI: 0.707 ~ 0.885])。相互作用p値は有意であった (p = 0.0408)。まとめると、これらのデータは、両方のサブセットがアテローム性脂質異常症の有無に関係なく利点を導出する一方で、アテローム性脂質異常症の患者は、AMR101によって、より大きい治療上の利点を経験する可能性があることを示唆している。

【0546】

米国人対非米国人、hsCRP 2対>2 mg/L、hsCRP 3対>3 mg/L、ベースラインeGFR、三分位値によるLDL-C (導出)、および三分位値によるベースラインHDL-Cのサブグループによる主要評価項目の分析のフォレストプロットを、図61に示す。1の線の左側にあるHRの点推定値 (HR = 1) によって示されるように、結果は一般的に一次分析と一致していた。すなわち、AMR101の治療上の利点 (主要な有害CVイベントのリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫しており、すべての個々のサブグループが有意に達した。

【0547】

米国人患者の場合、プラセボ群の患者の24.7% (394 / 1598)と比較して、AMR101群の患者の18.2% (281 / 1548)において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.687 [95% CI: 0.590 ~ 0.801])。非米国人患者の場合、プラセボ群の患者の20.3% (507 / 2492)と比較して、AMR101

10

20

30

40

50

群の患者の16.7% (424 / 2541) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.803 [95% CI: 0.706 ~ 0.913])。相互作用 p 値は有意であり (p = 0.1383)、両方のサブセットが米国内または米国外の居住地に関係なく利点を得る一方で、米国内の患者は、AMR101によって、より大きい治療利点を経験する可能性があることを示唆している。

【0548】

ベースラインhsCRP ≤ 2 mg/Lの患者の場合、プラセボ群の患者の21.0% (407 / 1942) と比較して、AMR101群の患者の15.0% (288 / 1919) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.680 [95% CI: 0.585 ~ 0.791])。ベースラインhsCRP > 2 mg/Lの患者の場合、プラセボ群の患者の23.0% (494 / 2147) と比較して、AMR101群の患者の19.2% (417 / 2167) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.813 [95% CI: 0.713 ~ 0.926])。相互作用 p 値は有意であり (p = 0.0716)、ベースラインhsCRPレベルが2 mg/Lを超えるかまたは下回るかに関係なく、両方のサブセットが利点を導出する一方で、hsCRP ≤ 2 mg/Lの患者は、AMR101によって、より大きい治療上の利点を経験する可能性があることを示唆している。

10

【0549】

三分位値によるベースラインアポB、三分位値による非HDL-C、および三分位値によるTGのサブグループによる主要評価項目の分析のフォレストプロットを、図62に示す。1の線の左側にあるHRの点推定値 (HR = 1) によって示されるように、結果は一般的に一次分析と一致していた。すなわち、AMR101の治療上の利点 (主要な有害CVイベントのリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた。すべての個々のサブグループが有意に達し、相互作用 p 値は有意に達しなかった。

20

【0550】

ベースラインTG $<$ 中央値およびTG \geq 中央値による主要評価項目の分析を表51に要約する。

【0551】

中央値ベースラインTG (≤ 81.25 および > 216 mg/dL) を下回る患者の場合、プラセボ群の患者の21.0% (432 / 2057) と比較して、AMR101群の患者の17.3% (353 / 2041) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.803 [95% CI: 0.698 ~ 0.924; p = 0.0022])。中央値ベースラインTG (≤ 216 および > 140.1 mg/dL) 以上の患者の場合、プラセボ群の患者の23.1% (469 / 2032) と比較して、AMR101群の患者の17.2% (352 / 2045) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.709 [95% CI: 0.618 ~ 0.815; p < 0.0001])。

30

【0552】

結果は一般的に一次分析と一致していた。すなわち、AMR101の治療上の利点 (主要な有害CVイベントのリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた; 各サブグループは有意に達しており、非有意な相互作用 p 値があった。

40

【表 5 3】

表 51. ベースライン TG<中央値および≥中央値による無作為化の日付から主要評価項目までの時間の分析 (ITT 集団)

主要評価項目	AMR101	プラセボ	相互作用の P 値 ²
統計値	n/N(%)	n/N(%)	
TG 下半分(≥81.25 および≤216mg/dL)	353/2041 (17.3)	432/2057 (21.0)	0.2243
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0022	
HR(95%CI)AMR101/プラセボ		0.803(0.698~0.924)	
TG 上半分(>216 および≤140mg/dL)	352/2045 (17.2)	469/2032 (23.1)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR(95%CI)AMR101/プラセボ		0.709(0.618~0.815)	

10

略語:CI=信頼区間;CV=心血管;HR=ハザード比;ITT=治療対象;TG=トリグリセリド。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

20

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【0 5 5 3】

男性については 40 mg / d L および女性については 50 mg / d L の HDL - C レベルを伴うベースライン TG レベル 150 mg / d L による主要評価項目の分析を表 5 2 に要約する。

【0 5 5 4】

ベースライン TG レベル 150 mg / d L および HDL - C レベル 40 mg / d L (男性)または 50 mg / d L (女性)の患者の場合、プラセボ群の患者の 22.3% (533 / 2386)と比較して、AMR101群の患者の 16.5% (399 / 2414)において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.691 [95%CI: 0.607 ~ 0.787; p < 0.0001])。ベースライン TG レベル < 150 mg / d L および HDL - C レベル > 40 mg / d L (男性)または > 50 mg / d L (女性)の患者の場合、プラセボ群の患者の 21.5% (365 / 1695)と比較して、AMR101群の患者の 18.2% (303 / 1665)において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.842 [95%CI: 0.723 ~ 0.980; p < 0.0263])。

30

【0 5 5 5】

各サブグループは有意に達した。相互作用 p 値は有意であり (p = 0.0506)、ベースライン TG レベルが 150 mg / d L を超えるかまたは下回るか、ならびに、HDL - C レベルが 40 mg / d L (男性)または 50 mg / d L (女性)を超え、下回るかに関係なく、ベースライン TG レベル 150 mg / d L および HDL - C レベル 40 mg / d L (男性)または 50 mg / d L (女性)の患者は、AMR101によって、より大きい治療上の利点を経験する可能性があることを示唆している。

40

【表 5 4】

表 52. ベースライン TG \geq 150mg/dL および HDL-C \leq 40mg/dL(男性)または \leq 50mg/dL(女性)による無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別化分析 (ITT 集団)

主要評価項目統計	AMR101 n/N (%)	プラセボ n/N (%)	相互作用の P 値 ²
ベースライン TG \geq 150mg/dL および HDL-C \leq 40mg/dL(男性)または \leq 50mg/dL(女性)	399/2414(16.5)	533/2386(22.3)	0.0506
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR(95%CI)AMR101/プラセボ		0.691(0.607~0.787)	
ベースライン TG<150mg/dL または HDL-C>40mg/dL(男性)もしくは>50mg/dL(女性)	303/1665(18.2)	365/1695(21.5)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0263	
HR(95%CI)AMR101/プラセボ		0.842(0.723~0.980)	

略語:CI=信頼区間;CV=心血管;HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール;HR=ハザード比;ITT=治療対象;TG=トリグリセリド。

1 ログランク検定の統計および p 値は、 Kaplan-Meier 分析から報告され、 地理的領域、 CV リスク分類、 およびエゼチミブの使用によって層別化される。 ハザード比および 95%CI は、 共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、 地理的領域、 CV リスク分類、 およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、 治療、 サブグループ、 および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、 地理的領域、 CV リスク分類、 およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【0556】

ベースライン RLP-C 三分位値 (TC-HDL-C-LDL-C [Varbo 2014]) から導出) による主要評価項目の分析を表 53 に要約する。

【0557】

ベースライン RLP-C の最低三分位値 (11.89 ~ 28.09 mg/dL) の患者の場合、 プラセボ群の患者の 20.6% (283/1372) と比較して、 AMR101 群の患者の 17.1% (230/1347) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.806 [95%CI: 0.677 ~ 0.959; p = 0.0150])。

【0558】

ベースライン RLP-C の中三分位値 (>28.09 ~ 34.30 mg/dL) の患者の場合、 プラセボ群の患者の 21.7% (288/1329) と比較して、 AMR101 群の患者の 16.8% (234/1391) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.750 [95%CI: 0.631 ~ 0.891; p = 0.0010])。

【0559】

ベースライン RLP-C の最高三分位値 (>34.30 ~ 105.86 mg/dL) の患者の場合、 プラセボ群の患者の 23.6% (326/1379) と比較して、 AMR101 群の患者の 17.8% (238/1339) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.715 [95%CI: 0.605 ~ 0.846; p < 0.0001])。

【0560】

結果は一般的に一次分析と一致していた。 すなわち、 AMR101 の治療上の利点 (主要な有害 CV イベントのリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた; 各サブグループは有意に達しており、 非有意な相互作用 p 値があった。

10

20

30

40

50

【表 5 5】

表 53. ベースライン RLP-C 三分位値による無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別化分析
(ITT 集団)

主要評価項目	AMR101	プラセボ	相互作用の P 値 ²
統計値	n/N(%)	n/N(%)	
RLP-C(導出)最低三分位値(≧11.89～≦28.09mg/dL)	230/1347(17.1)	283/1372(20.6)	0.6349
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0150	
HR(95%CI)AMR101/プラセボ		0.806(0.677～0.959)	
RLP-C(導出)中三分位値(>28.09～≦34.30mg/dL)	234/1391(16.8)	288/1329(21.7)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0010	
HR(95%CI)AMR101/プラセボ		0.750(0.631～0.891)	
RLP-C(導出)最高三分位値(>34.30～≦105.86mg/dL)	238/1339(17.8)	326/1379(23.6)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR(95%CI)AMR101/プラセボ		0.715(0.605～0.846)	

略語:CI=信頼区間;CV=心血管;HR=ハザード比;ITT=治療対象;RLP-C=残存リポタンパク質コレステロール。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【0 5 6 1】

ベースライン HbA1c < 6.5% および 6.5% による主要評価項目の分析を表 5 4 に要約する。

【0 5 6 2】

ベースライン HbA1c < 6.5% の患者の場合、プラセボ群の患者の 20.1% (466 / 2314) と比較して、AMR101 群の患者の 16.5% (378 / 2289) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.793 [95%CI: 0.692 ~ 0.908; p = 0.0008])。

【0 5 6 3】

ベースライン HbA1c 6.5% の患者の場合、プラセボ群の患者の 24.6% (434 / 1765) と比較して、AMR101 群の患者の 18.1% (325 / 1791) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.701 [95%CI: 0.607 ~ 0.809; p = 0.0001])。

【0 5 6 4】

結果は一般的に一次分析と一致していた。すなわち、AMR101 の治療上の利点 (主要な有害 CV イベントのリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた; 各サブグループは有意に達しており、非有意な相互作用 p 値があった。

10

20

30

40

50

【表 5 6】

表 54. ベースライン HbA1c<6.5%および≥6.5%による無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別化分析 (ITT 集団)

主要評価項目	AMR101	プラセボ	相互作用の P 値 ²
統計値	n/N(%)	n/N(%)	
ベースライン HbA1c<6.5%	378/2289 (16.5)	466/2314 (20.1)	0.2089
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0008	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.793 (0.692~0.908)	
ベースライン HbA1c≥6.5%	325/1791 (18.1)	434/1765 (24.6)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.701 (0.607~0.809)	

10

略語: CI=信頼区間; CV=心血管; HbA1c=糖化ヘモグロビン; HR=ハザード比; ITT=治療対象。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

20

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【0 5 6 5】

ベースライン末梢動脈疾患状態による主要評価項目の分析を表 5 5 に要約する。

【0 5 6 6】

末梢動脈疾患の病歴のある患者の場合、プラセボ群の患者の 32.0% (124 / 388) と比較して、AMR101 群の患者の 26.6% (103 / 387) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.803 [95%CI: 0.617 ~ 1.046; p = 0.1024])。このサブグループは有意に達しなかったが、試料サイズは小さかった (無作為化された患者の 9.5%)。末梢動脈疾患の病歴のない患者の場合、プラセボ群の患者の 21.0% (777 / 3702) と比較して、AMR101 群の患者の 16.3% (602 / 3702) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.744 [95%CI: 0.669 ~ 0.828; p < 0.0001])。非有意相互作用 p 値があり、末梢動脈疾患の病歴に関係なく、主要評価項目における一貫した AMR101 の利点が示唆された。

30

40

50

【表 5 7】

表 55. ベースライン末梢動脈疾患状態による無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別化分析
(ITT 集団)

主要評価項目	AMR101	プラセボ	相互作用の P 値 ²
統計値	n/N(%)	n/N(%)	
PAD 病歴-はい	103/387(26.6)	124/388(32.0)	0.5811
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.1024	
HR(95%CI)AMR101/プラセボ		0.803(0.617~1.046)	
PAD 病歴-いいえ	602/3702(16.3)	777/3702(21.0)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR(95%CI)AMR101/プラセボ		0.744(0.669~0.828)	

10

略語:CI=信頼区間;CV=心血管;HR=ハザード比;ITT=治療対象;PAD=末梢動脈疾患。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

20

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【0 5 6 7】

ベースライン hsCRP ≥ 2 mg/L および > 2 mg/L による主要評価項目の分析（全体および性別別）を表 5 6 に要約する。

【0 5 6 8】

全体的に（男性および女性）、ベースライン hsCRP ≥ 2 mg/L の患者の場合、プラセボ群の患者の 21.0%（407/1942）と比較して、AMR101 群の患者の 15.0%（288/1919）において主要評価項目イベントが発生した（HR 0.680 [95%CI: 0.585~0.791; $p < 0.0001$]）。ベースライン hsCRP > 2 mg/L の患者の場合、プラセボ群の患者の 23.0%（494/2147）と比較して、AMR101 群の患者の 19.2%（417/2167）において主要評価項目イベントが発生した（HR 0.813 [95%CI: 0.713~0.926; $p = 0.0018$]）。相互作用 p 値は有意であり（ $p = 0.0716$ ）、ベースライン hsCRP レベルが 2 mg/L を超えるかまたは下回るかに関係なく、両方のサブセットが利点を導出する一方で、hsCRP ≥ 2 mg/L の患者は、AMR101 によって、より大きい治療上の利点を経験する可能性があることを示唆している。

30

40

【0 5 6 9】

結果は一般的に一次分析と一致していた。すなわち、AMR101 の治療上の利点（主要な有害 CV イベントのリスクが有意に低い）はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた。

【0 5 7 0】

男性と女性の両方のサブグループにおいて、主要評価項目イベントは、プラセボ群よりも低い割合の AMR101 群の患者において発生した。AMR101 群とプラセボ群との間の差は、hsCRP ≥ 2 mg/L の女性を除いて、各サブグループで有意であった。前述のように、女性患者の数は、研究全体（無作為化された患者の 28.8%）およびその後の各サブグループ内の男性患者の数よりも大幅に少なく、これは西洋の患者を登録する

50

C V 結果試験で一般的である。さらに、イベント率は男性と比較して女性で実質的に低かった。

【 0 5 7 1 】

相互作用 p 値は女性について有意であり (0 . 0 8 5 1)、h s C R P 2 m g / L の女性患者は、A l v I R 1 0 1 によって、h s C R P > 2 m g / L の女性患者よりも大きい治療上の利点を経験する可能性があることを示唆している。

【 0 5 7 2 】

結果は一般的に、性別別のベースライン h s C R P 3 および > 3 m g / L による主要評価項目の一次分析と一致していた。すなわち、A M R 1 0 1 の治療上の利点 (主要な有害 C V イベントのリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた。男性と女性の両方のサブグループにおいて、主要評価項目イベントは、プラセボ群よりも低い割合の A l v I R 1 0 1 群の患者において発生した。A M R 1 0 1 とプラセボ群との間の差は、男性のサブグループでは有意であったが、女性のサブグループでは有意ではなかった。ここでも、女性患者の数は、研究全体 (無作為化された患者の 2 8 . 8 %) およびその後の各サブグループ内の男性患者の数よりも大幅に少なく、女性においてより低いイベント率が観察された。

10

20

30

40

50

【表 5 8】

表 56. ベースライン hsCRP ≤2 および >2mg/L による、全体的および性別別の無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別化分析

(ITT 集団)			
主要評価項目	AMR101	プラセボ	
統計値	n/N (%)	n/N (%)	相互作用の P 値 ²
全体(男性および女性)			
ベースライン hsCRP ≤2mg/L	288/1919 (15.0)	407/1942 (21.0)	0.0716
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.680 (0.585~0.791)	
ベースライン hsCRP >2mg/L	417/2167 (19.2)	494/2147 (23.0)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0018	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.813 (0.713~0.926)	
男性			
ベースライン hsCRP ≤2mg/L	247/1510 (16.4)	337/1493 (22.6)	0.3244
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.691 (0.587~0.815)	
ベースライン hsCRP >2mg/L	304/1415 (21.5)	378/1401 (27.0)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0008	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.772 (0.663~0.898)	
女性			
ベースライン hsCRP ≤2mg/L	41/409 (10.0)	70/449 (15.6)	0.0851
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0149	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.621 (0.422~0.915)	
ベースライン hsCRP >2mg/L	113/752 (15.0)	116/746 (15.5)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.5836	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.930 (0.717~1.206)	

略語:CI=信頼区間;CV=心血管;HR=ハザード比;hsCRP=高感度 C 反応性タンパク質;ITT=治療対象

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【0573】

三分位値および性別によるトリグリセリドおよび HDL - C

ベースライン TG 三分位値 (全体および性別別) による主要評価項目の分析を、それぞれ表 5 7 および表 5 8 に要約する。

【0574】

全体的に (男性および女性)、ベースライン TG の最低三分位値 (81.25 ~ 190 mg / d L) の患者の場合、プラセボ群の患者の 21.1% (291 / 1381) と比較して、AMR101 群の患者の 16.9% (233 / 1378) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.789 [95%CI: 0.664 ~ 0.938; p = 0.0069])。

【0575】

ベースライン TG の中三分位値 (>190 ~ 250 mg / d L) の患者の場合、プラセボ群の患者の 21.3% (283 / 1326) と比較して、AMR101 群の患者の 18.0% (246 / 1370) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.804

10

20

30

40

50

[95%CI : 0.677 ~ 0.954 ; p = 0.0121])。

【0576】

ベースラインTGの最高三分位値 (> 250 ~ 401 mg/dL) の患者の場合、プラセボ群の患者の23.7% (327 / 1382) と比較して、AMR101群の患者の16.9% (226 / 1338) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.675 [95%CI : 0.570 ~ 0.800 ; p = 0.0001])。

【0577】

結果は一般的に一次分析と一致していた。すなわち、AMR101の治療上の利点 (主要な有害CVイベントのリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた ; 各サブグループは有意に達しており、非有意な相互作用p値があった。

10

【0578】

男性と女性の両方のサブグループにおいて、ベースラインTG (> 186 ~ 241.5 mg/dL) (AMR101群の15.1%対プラセボ群の13.4%) (HR 1.077 [95%CI : 0.739 ~ 1.568 ; p = 0.7001]) の中三分位値の女性を除いて、プラセボ群の患者よりも低い割合のAMR101群の患者において主要評価項目イベントが発生したが、相互作用p値は有意ではなく、女性のTG三分位値全体で一貫した効果を示唆している。AMR101とプラセボ群との間の差は男性では有意であったが、女性では有意ではなく、相互作用p値は有意ではなく、男性の三分位値全体で一貫した効果を示唆している。前述のように、女性患者の数は、研究全体 (無作為化された患者の28.8%) およびその後の各三分位値内の男性患者の数よりも大幅に少なく、女性においてより低いイベント率が観察された。

20

【0579】

同様に、AMR101とプラセボ群との間の差は、男性のベースラインHDL-Cの最低および中三分位値、ならびに女性のベースラインHDL-Cの中三分位値で有意であったが、男性のベースラインHDL-Cの最高三分位値または女性のベースラインHDL-Cの最低および最高三分位値では有意ではなかった。女性の相互作用p値は有意ではなく、女性のHDL-C三分位値全体で同様のAMR101効果を示唆している。

30

40

50

【表 5 9】

表 57. ベースライン TG 三分位値による無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別化分析 (ITT 集団)

主要評価項目 統計値	AMR101 n/N (%)	プラセボ n/N (%)	相互作用の P 値 ²
全体(男性および女性)			
TG 最低三分位値(≥81.25~≤190mg/dL)	233/1378 (16.9)	291/1381 (21.1)	0.3311
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0069	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.789 (0.664~0.938)	
TG 中三分位値(>190~≤250mg/dL)	246/1370 (18.0)	283/1326 (21.3)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0121	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.804 (0.677~0.954)	
TG 最高三分位値(>250~≤1401mg/dL)	226/1338 (16.9)	327/1382 (23.7)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.675 (0.570~0.800)	

略語:CI=信頼区間;CV=心血管;HR=ハザード比;ITT=治療対象;TG=トリグリセリド。

1 ログランク検定の統計および p 値は、 Kaplan-Meier 分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

10

20

30

40

50

【表 6 0】

表 58. ベースライン TG 三分位値および性別による無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別化分析 (ITT 集団)

主要評価項目	AMR101	プラセボ	
統計値	n/N (%)	n/N (%)	相互作用の P 値 ²
男性			
TG 最低三分位値 (≥81. 25～≤191. 5mg/dL)	185/972 (19. 0)	225/971 (23. 2)	0. 4887
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0. 0233	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0. 799 (0. 657～0. 970)	
TG 中三分位値 (>191. 5～≤253. 5mg/dL)			
治療比較 ¹	185/993 (18. 6)	232/950 (24. 4)	
ログランク検定からの P 値		0. 0023	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0. 741 (0. 611～0. 900)	
TG 最高三分位値 (>253. 5～≤830mg/dL)			
治療比較 ¹	181/960 (18. 9)	258/973 (26. 5)	
ログランク検定からの P 値		<0. 0001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0. 671 (0. 554～0. 812)	
女性			
TG 最低三分位値 (≥92. 5～≤186mg/dL)	49/396 (12. 4)	68/394 (17. 3)	0. 2965
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0. 0903	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0. 728 (0. 503～1. 053)	
TG 中三分位値 (>186～≤241. 5mg/dL)			
治療比較 ¹	59/390 (15. 1)	53/395 (13. 4)	
ログランク検定からの P 値		0. 7001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		1. 077 (0. 739～1. 568)	
TG 最高三分位値 (>241. 5～≤1401mg/dL)			
治療比較 ¹	46/375 (12. 3)	65/406 (16. 0)	
ログランク検定からの P 値		0. 1082	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0. 734 (0. 502～1. 072)	

10

20

略語:CI=信頼区間;CV=心血管;HR=ハザード比;ITT=治療対象;TG=トリグリセリド。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

30

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【 0 5 8 0】

ベースライン HDL - C 三分位値 (全体および性別別) による主要評価項目の分析を、それぞれ表 5 9 および表 6 0 に要約する。

【 0 5 8 1】

全体的に (男性および女性)、ベースライン HDL - C の最低三分位値 (1 7 ~ 3 6 . 5 m g / d L) の患者の場合、プラセボ群の患者の 2 5 . 3 % (3 4 6 / 1 3 6 8) と比較して、AMR101 群の患者の 1 8 . 1 % (2 5 7 / 1 4 1 6) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0 . 6 6 7 [9 5 % CI : 0 . 5 6 7 ~ 0 . 7 8 4 ; p < 0 . 0 0 0 1) 。

40

【 0 5 8 2】

ベースライン HDL - C の中三分位値 (> 3 6 . 5 ~ 4 3 . 5 m g / d L) の患者の場合、プラセボ群の患者の 2 1 . 6 % (2 9 2 / 1 3 5 3) と比較して、AMR101 群の患者の 1 7 . 6 % (2 3 3 / 1 3 2 4) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0 . 8 0 0 [9 5 % CI : 0 . 6 7 4 ~ 0 . 9 5 1 ; p = 0 . 0 1 1 2]) 。

【 0 5 8 3】

ベースライン HDL - C の最高三分位値 (> 4 3 . 5 ~ 1 0 7 . 5 m g / d L) の患

50

者の場合、プラセボ群の患者の19.1% (259 / 1359)と比較して、AMR101群の患者の15.9% (212 / 1337)において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.812 [95% CI: 0.677 ~ 0.974; p < 0.0242)。

【0584】

結果は一般的に一次分析と一致していた。すなわち、AMR101の治療上の利点(主要な有害CVイベントのリスクが有意に低い)はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた;各サブグループは有意に達しており、非有意な相互作用p値があった。

【0585】

男性と女性の両方のサブグループにおいて、主要評価項目イベントは、プラセボ群よりも低い割合のAMR101群の患者において発生した。AMR101群とプラセボ群との間の差は、ベースラインHDL-Cの最低および中三分位値の男性について、ならびに、ベースラインHDL-Cの中三分位値の女性について有意であった。前述のように、女性患者の数は、研究全体(無作為化された患者の28.8%)およびその後の各三分位値内の男性患者の数よりも大幅に少なく、女性においてより低いイベント率が観察された。加えて、女性の相互作用p値は有意ではなく、女性のHDL-C三分位値全体で同様のAMR101効果を示唆している。

【0586】

相互作用p値は男性について有意(0.1417)であり、各サブセットは様々なベースラインHDL-Cレベルにおいて利点を得る可能性があるが、これらの利点は三分位値間で異なり、男性患者は裁定HDL-C三分位値(17~35.5 mg/dL)において潜在的に最大の利点を経験する可能性がある。

10

20

30

40

50

【表 6 1】

表 59. ベースライン HDL-C 三分位値による無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別化分析
(ITT 集団)

主要評価項目	AMR101	プラセボ	相互作用の P 値 ²
統計値	n/N (%)	n/N (%)	
全体(男性および女性)			
HDL-C 最低三分位値(≥17～≤36.5mg/dL)	257/1416 (18.1)	346/1368 (25.3)	0.1686
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.667 (0.567～0.784)	
HDL-C 中三分位値(>36.5～≤43.5mg/dL)	233/1324 (17.6)	292/1353 (21.6)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0112	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.800 (0.674～0.951)	
HDL-C 最高三分位値(>43.5～≤107.5mg/dL)	212/1337 (15.9)	259/1359 (19.1)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0242	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.812 (0.677～0.974)	

10

20

30

40

50

略語:CI=信頼区間;CV=心血管;HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール;HR=ハザード比;ITT=治療対象。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【表 6 2】

表 60: ベースライン HDL-C 三分位値および性別による無作為化の日付から主要評価項目までの時間の層別化分析 (ITT 集団)

主要評価項目	AMR101	プラセボ	相互作用の P 値 ²
統計値	n/N (%)	n/N (%)	
男性			
HDL-C 最低三分位値 ($\geq 17 \sim \leq 35.5$ mg/dL)	201/1060 (19.0)	271/1018 (26.6)	0.1417
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.652 (0.543~0.783)	
<hr/>			
HDL-C 中三分位値 ($> 35.5 \sim \leq 42$ mg/dL)	160/945 (16.9)	230/968 (23.8)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0012	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.717 (0.586~0.877)	
<hr/>			
HDL-C 最高三分位値 ($> 42 \sim \leq 107.5$ mg/dL)	187/913 (20.5)	210/903 (23.3)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.1252	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.857 (0.703~1.044)	
<hr/>			
女性			
HDL-C 最低三分位値 ($\geq 21 \sim \leq 41$ mg/dL)	71/426 (16.7)	70/402 (17.4)	0.2723
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.5059	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.894 (0.642~1.246)	
<hr/>			
HDL-C 中三分位値 ($> 41 \sim \leq 48$ mg/dL)	33/374 (8.8)	50/376 (13.3)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0258	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.609 (0.392~0.946)	
<hr/>			
HDL-C 最高三分位値 ($> 48 \sim \leq 96.5$ mg/dL)	50/359 (13.9)	66/413 (16.0)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.7257	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.936 (0.645~1.357)	

略語: CI=信頼区間; CV=心血管; HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール; HR=ハザード比; ITT=治療対象。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【0587】

ベースライン TG の最高三分位値とベースライン HDL-C の最低三分位値との組み合わせによる主要評価項目の分析 (全体および性別別) を表 6 1 に要約する。

【0588】

全体的に (男性および女性)、ベースライン TG の最高三分位値およびベースライン HDL-C の最低三分位値の患者の場合、プラセボ群の患者の 26.7% (165/618) と比較して、AMR101 群の患者の 19.1% (118/619) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.670 [95%CI: 0.528~0.849; $p < 0.0009$)。ベースライン TG の最高三分位値およびベースライン HDL-C の最低三分位値にない患者の場合、プラセボ群の患者の 22.7% (343/1514) と比較して、AMR101 群の患者の 16.3% (247/1516) において主要評価項目イベントが発生した (HR 0.679 [95%CI: 0.577~0.800; $p < 0.0001$)。

【0589】

結果は一般的に一次分析と一致していた。すなわち、AMR101 の治療上の利点 (主

10

20

30

40

50

要な有害CVイベントのリスクが有意に低い)はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた;女性を除き、各サブグループは有意に達しており、相互作用p値は有意に達した。

【0590】

男性と女性の両方のサブグループにおいて、主要評価項目イベントは、プラセボ群よりも低い割合のAMR101群の患者において発生した。AMR101とプラセボ群との間の差は、男性では有意であったが、女性では有意ではなかった。注目すべきことに、女性患者の数は、研究全体(無作為化された患者の28.8%)およびその後の各三分位値内の男性患者の数よりも大幅に少なく、これは西洋の患者を登録するCV結果試験で一般的である。さらに、イベント率は男性と比較して女性で実質的に低かった。

10

20

30

40

50

【表 6 3】

表 61: ベースライン TG の最高三分位値とベースライン HDL-C の最低三分位値との組み合わせによる無作為化の日付から主要評価項目

までの時間の層別分析、全体および性別別 (ITT 集団)			
主要評価項目	AMR101	プラセボ	
統計値	n/N (%)	n/N (%)	相互作用の P 値 ²
全体(男性および女性)			
ベースライン TG の最高三分位値およびベースライン HDL-C の最低三分位値(はい)	118/619 (19.1)	165/618 (26.7)	0.8085
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0009	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.670 (0.528~0.849)	
ベースライン TG の最高三分位値およびベースライン HDL-C の最低三分位値(いいえ)	247/1516 (16.3)	343/1514 (22.7)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.679 (0.577~0.800)	
男性			
ベースライン TG の最高三分位値およびベースライン HDL-C の最低三分位値(はい)	90/453 (19.9)	130/451 (28.8)	0.5049
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.0008	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.632 (0.482~0.829)	
ベースライン TG の最高三分位値およびベースライン HDL-C の最低三分位値(いいえ)	202/1114 (18.1)	269/1089 (24.7)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		<0.0001	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.693 (0.577~0.832)	
女性			
ベースライン TG の最高三分位値およびベースライン HDL-C の最低三分位値(はい)	29/185 (15.7)	33/198 (16.7)	0.5823
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.7906	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.934 (0.564~1.547)	
ベースライン TG の最高三分位値およびベースライン HDL-C の最低三分位値(いいえ)	59/431 (13.7)	69/412 (16.7)	
治療比較 ¹			
ログランク検定からの P 値		0.1132	
HR (95%CI) AMR101/プラセボ		0.755 (0.533~1.070)	

略語: CI=信頼区間; CV=心血管; HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール; HR=ハザード比; ITT=治療対象; TG=トリグリセリド。

1 ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

2 サブグループ相互作用による治療の P 値は、治療、サブグループ、および共変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

【0 5 9 1】

他のサブグループ分析：

主要評価項目の場合と同じサブグループ分析が、重要副次評価項目に対して行われた。相互作用項については、主要評価項目と同様に、p 値 < 0.15 が有意であるとみなされ、これは、サブグループの相互作用が治療効果に影響を与えた可能性があることを示している。主要評価項目サブグループ分析で述べたように、以下のサブグループ分析に関して、研究設計ごとに、サブグループ分析は、特にサブグループが登録された集団の 50% 未満を表す場合、およびサブグループのイベント率が低い場合、個々のサブグループ内で統計的に有意な結果を検出する能力が不足している。加えて、有意なサブグループ相互作用

10

20

30

40

50

p 値は必ずしも 1 つのサブグループで効果がないことを示すのではなく、単にサブグループ間で効果が異なることを意味する。

【 0 5 9 2 】

地理的領域、CV リスクカテゴリ、ベースラインのエゼチミブ使用、性別、および年齢群のサブグループによる重要副次評価項目の分析のフォレストプロットを図 6 3 に示す。1 の線の左側にある HR の点推定値 (HR = 1) によって示されるように、結果は一般的に重要副次評価項目分析と一致していた。すなわち、AMR 101 の治療上の利点 (ハード MACE イベント [CV 死、非致死性 MI、および非致死性脳卒中] のリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫しており、地域、CV リスクカテゴリ、エゼチミブの使用、および性別によるサブグループ分析では、有意でない相互作用 p 値が観察された。

10

【 0 5 9 3 】

< 65 歳サブグループの場合、プラセボ群の患者の 13.3% (290 / 2184) と比較して、AMR 101 群の患者の 9.0% (200 / 2232) において重要副次評価項目イベントが発生した (HR 0.652 [95% CI: 0.544 ~ 0.781])。

65 歳サブグループの場合、プラセボ群の患者の 16.6% (316 / 1906) と比較して、AMR 101 群の患者の 13.9% (259 / 1857) において重要副次評価項目イベントが発生した (HR 0.824 [95% CI: 0.699 ~ 0.972])。相互作用 p 値は有意であり (p = 0.0589)、年齢が 65 歳を超えるかまたは下回るかに関係なく、両方のサブセットが利点を導出する一方で、年齢 < 65 歳の患者は、AMR 101 によって、より大きい治療上の利点を経験する可能性があることを示唆している。

20

【 0 5 9 4 】

白人対非白人、ベースライン糖尿病、ベースラインスタチン強度、ベースライン TG : 2 : 200 対 < 200 mg / dL、ベースライン TG 150 対 < 150 mg / dL、ならびにベースライン TG 200 mg / dL および HDL - C 35 mg / dL のサブグループによる重要副次評価項目の分析のフォレストプロットを、図 6 4 に示す。1 の線の左側にある HR の点推定値 (HR = 1) によって示されるように、結果は一般的に重要副次評価項目分析と一致していた。すなわち、AMR 101 の治療上の利点 (ハード MACE イベント [CV 死、非致死性 MI、および非致死性脳卒中] のリスクが有意に低い) はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた。主要評価項目のサブグループ分析と同様に、例外はベースラインで低強度のスタチンを使用している患者で、HR の点推定値が 1 の線の右側を横切っていたが (1.200)、このサブグループは試料サイズが小さく (無作為化された患者の 6.4%)、イベント率が低かった (サブグループ全体で 69 のイベント)。他のすべての個々のサブグループは有意に達した。

30

【 0 5 9 5 】

重要副次評価項目のサブグループ分析では、白人対非白人の相互作用 p 値が有意であった。白人患者の場合、プラセボ群の患者の 14.6% (538 / 3688) と比較して、AMR 101 群の患者の 11.3% (418 / 3691) において重要副次評価項目イベントが発生した (HR 0.758 [95% CI: 0.667 ~ 0.861])。非白人患者の場合、プラセボ群の患者の 17.0% (68 / 401) と比較して、AMR 101 群の患者の 10.3% (41 / 398) において重要副次評価項目イベントが発生した (HR 0.554 [95% CI: 0.376 ~ 0.818])。相互作用 p 値は有意であり (p = 0.1327)、白人と非白人の両方の患者が利点を導出する一方で、非白人患者は、AMR 101 によって、より大きい治療上の利点を経験する可能性があることを示唆している。ただし、白人以外の患者の試料サイズは不釣り合いに小さく (8179 人の無作為化された患者の 9.8%)、これが相互作用 p 値に影響を与えた可能性がある。

40

【 0 5 9 6 】

重要副次的評価項目のサブグループ分析について、ベースライン TG 200 mg / dL および HDL - C 35 mg / dL を有する / 有しない患者では、相互作用 p 値は有意

50

ではなかった。注目すべきことに、単離されたTGの相互作用p値は、ベースラインTG 150 mg/dL対TG < 150 mg/dLの患者、またはベースラインTG 200 mg/dL対TG < 200 mg/dLの患者では有意ではなく、研究集団内のベースラインTGレベルに関係なく、重要副次評価項目においてAMR101との一貫した利点を示唆している。

【0597】

米国人対非米国人、hsCRP 2対> 2 mg/L、hsCRP 3対> 3 mg/L、ベースラインeGFR、三分位値によるLDL-C(導出)、および三分位値によるベースラインHDL-Cのサブグループによる重要副次評価項目の分析のフォレストプロットを、図65に示す。1の線の左側にあるHRの点推定値(HR=1)によって示されるように、結果は一般的に重要副次評価項目分析と一致していた。すなわち、AMR101の治療上の利点(ハードMACEイベント[CV死、非致死性MI、および非致死性脳卒中]のリスクが有意に低い)はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた。すべての個々のサブグループが有意に達し、相互作用p値は有意に達しなかった。

10

【0598】

主要評価項目のサブグループ分析では、相互作用p値は、ベースラインhsCRP 2 mg/Lの患者対ベースラインhsCRP > 2 mg/Lの患者、または米国人対非米国人の患者では有意ではなかった。

【0599】

三分位値によるベースラインアポB、三分位値による非HDL-C、および三分位値によるTGのサブグループによる重要副次評価項目の分析のフォレストプロットを、図66に示す。1の線の左側にあるHRの点推定値(HR=1)によって示されるように、結果は一般的に重要副次評価項目分析と一致していた。すなわち、AMR101の治療上の利点(ハードMACEイベント[CV死、非致死性MI、および非致死性脳卒中]のリスクが有意に低い)はこれらのサブグループ間で一般的に一貫していた。TG中三分位値(> 190 ~ 250 mg/dL)を除いて、すべての個々のサブグループが有意に達した。

20

【0600】

結論

CVDの少なくとも1つの追加のリスク因子と組み合わせて上昇したTGレベルおよびCVDまたは糖尿病を有するスタチン治療を受けた患者のこの研究において、主要評価項目は、無作為化から、次の臨床イベント: CV死; 非致死性MI(無症候性MIを含む; ECGを無症候性MIの検出のために毎年行った)、非致死性脳卒中、冠動脈血行再建、または侵襲的/非侵襲的検査により心筋虚血によって引き起こされると判定され、かつ緊急入院を必要とする不安定狭心症の複合の任意の構成要素の第1の発生までの時間であった。プラセボ群の患者の22.0%と比較して、AMR101群の患者の17.2%で主要評価項目イベントが発生した(HR 0.752 [95% CI: 0.682 ~ 0.830; p = 0.00000001]; RRR 24.8%、および、NNT 21)。したがって、主要評価項目が満たされ、プラセボよりもAMR101の方が主要な有害CVイベントのリスクが実質的かつ統計的に有意に低いことが実証された。AMR101およびプラセボのカプランマイヤー曲線は、無作為化後約1年で分離し始める。

30

40

【0601】

重要副次評価項目は、無作為化から、CV死、非致死性MI(無症候性MIを含む)、または非致死性脳卒中(すなわち、ハードMACE評価項目)の複合の第1の発生までの時間であった。プラセボ群の患者の14.8%と比較して、AMR101群の患者の11.2%で重要副次評価項目イベントが発生した(HR 0.735 [95% CI: 0.651 ~ 0.830; p = 0.0000006]; RRR 26.5%、および、NNT 28)。したがって、重要副次評価項目が満たされ、プラセボよりもAMR101の方がハードMACEイベントのリスクが実質的かつ統計的に有意に低いことが実証された。AMR101およびプラセボのカプランマイヤー曲線は、無作為化後約1.75年で分離し始める。

50

【0602】

加えて、AMR101を支持するAMR101とプラセボとの間の実質的かつ統計的に有意な差が、CV死の20% RRRを含め、主要および重要副次評価項目の個別の構成要素の各々において観察された(HR 0.803 [95% CI: 0.657 ~ 0.981; p = 0.0315])。

【0603】

主要および重要副次評価項目のサブグループ分析は、多くの事前に指定されたサブグループにわたってAMR101治療の一般的に一貫した利点を示唆している。

【0604】

AMR101の効果は、他の副次評価項目間でも概ね一貫していた。事前に指定された階層的試験手順に従った他のすべての二次評価項目は、総死亡率の最終的な事前に指定された副次評価項目を除いて、プラセボ群よりもAMR101群で統計的に有意に低い致死性および非致死性虚血性イベントの発生率を示した。AMR101対プラセボの選択された副次評価項目の統計的に有意な低減は以下を含んだ：

CV死または非致死性MIの複合(9.6%対12.4%; HR 0.753 [95% CI: 0.660 ~ 0.859; p < 0.0001])

CV死(4.3%対5.2%; HR 0.803 [95% CI: 0.657 ~ 0.981; p = 0.0315])

致死性または非致死性MI(6.1%対8.7%; HR 0.688 [95% CI: 0.585 ~ 0.808; p < 0.0001])

致死性または非致死性脳卒中(2.4%対3.3%; HR 0.720 [95% CI: 0.555 ~ 0.934; p = 0.0129])

【0605】

事前に指定された階層の最後の副次評価項目である総死亡率は、低減傾向にあるものの、統計的有意性に到達しなかった唯一の評価項目であった(HR 0.870 [95% CI: 0.739 ~ 1.023; p = 0.0915])。

【0606】

また、主要および重要副次評価項目の所見と一致して、臨床的に意義のある低減が、総主要評価項目イベント(HR 0.68または割合比0.69)および総重要副次評価項目イベント(HRまたは割合比0.71)の三次評価項目において観察された。AMR101群対プラセボ群の臨床的に意義のあるリスクの低下は、4つの複合評価項目；すべての冠動脈血行再建(HR 0.66 [95% CI: 0.58 ~ 0.76]; p < 0.0001)ならびに個別に緊急、救急、および選択的血行再建；心停止(HR 0.52 [95% CI: 0.31 ~ 0.86]; p = 0.0105)；心臓突然死(HR 0.69 [95% CI: 0.50 ~ 0.96]; p = 0.0259)；ならびに虚血性脳卒中(HR 0.64 [95% CI: 0.49 ~ 0.85]; p = 0.002)を含む、他の三次評価項目全体で観察された。

【0607】

REDUCE-IT研究は、CV結果に対するバイオマーカーの変化の相対的な寄与を区別するには設計されなかった。それにもかかわらず、脂質および炎症性バイオマーカーの臨床的に意義のある低減が、TG、LDL-C、非HDL-C、アポB、およびhsCRPを含め、プラセボと比較してAMR101で観察された。

【0608】

主要および重要副次評価項目のサブグループ分析に示されているように、AMR101による治療は、ベースラインTGがそれぞれ150 mg/dLまたは200 mg/dLを上回るかまたは下回っても、プラセボと比較して一貫した利点をもたらすようであった。より高いTGレベルの患者は、通常のTGレベルの患者と比較して、依然としてより高いリスク集団を規定する可能性があるが、AMR101による治療は、試験されたベースラインTGサブグループ全体で一貫して有益であった。患者は、ベースライン(TG 200 mg/dLおよびHDL-C 35 mg/dL)におけるアテローム性脂質異常症の有

無にかかわらず両方とも、主要および重要副次評価項目の有意な低減を示し、主要評価項目の相互作用 p 値も有意に達した。これは、アテローム性脂質異常症の患者が AMR 101 治療の追加の利点を経験する可能性があることを示唆している。

【0609】

REDUCE - IT 患者は、研究設計ごとに予想され、同様の高リスクスタチン治療を受けた患者集団の履歴データと一致する年間プラセボイベントの割合（5.74%）により示唆されるように、CV イベントのリスクが有意である集団を代表する。REDUCE - IT 患者は、十分に管理された LDL - C（75 mg / dL 中央値ベースライン）を有し、患者サブグループ全体で主要評価項目および重要二次評価項目の実質的かつ一貫したリスク低下を観察されており、幅広い患者集団への利点が示唆されている。全体として、
10

【0610】

実施例 7：心房細動および粗動に対するイコサペントエチルの影響

以下の研究の目的は、実施例 1 に記載されるように、イコサペントエチルが REDUCE - IT 試験の患者の心房細動および / または粗動の発生率にどのように影響したかを判定することであった。

【0611】

「治療中」の患者という用語は、指定された期間内の任意の日に AMR 101 の有効な処方薬を有するすべての患者を指す。治療中の患者には、指定された期間中に処方薬が調剤された患者と、その日数の供給が指定された期間に入る前の期間に処方薬が調剤された患者の両方が含まれる。
20

【0612】

REDUCE - IT 臨床試験では、心房性不整脈の病歴のある患者を除外しなかった。むしろ、登録された患者の 9.2% に、心房細動および / または粗動の病歴があった。心房細動および / または粗動の治療中の発生率は比較的低かった。例えば、積極的に裁定されたイベント治療群の絶対リスク差は、イコサペントエチル群とプラセボ群において 6 ヶ月で 0.3% であった。さらに、研究期間の過程にわたる累積絶対リスク差異は、3 年間で 1% 未満のままであり、完全な研究集団全体で 2% 以下（すなわち、< 1% ~ 2%）
30

【0613】

表 6 2 は、イコサペントエチル群およびプラセボ群の治療対照（ITT）集団における追加の三次評価項目の治療比較を示している。

【表 6 4】

表 62. イコサペントエチル群およびプラセボ群の治療対照 (ITT) 集団における追加の三次評価項目の治療比較

評価項目イベント、n (%) ^[2]	追加の三次評価項目イベント (ITT)。			
	イコサペントエチル n/N (%)	プラセボ n/N (%)	治療比較 ^[1]	
			HR (95%CI) イコサペントエチル/プラセボ	ログランク検定からの P 値
新たに出現した CHF	169/4089 (4.1)	176/4090 (4.3)	0.95 (0.77~1.17)	0.6260
入院を必要とする新たに出現した CHF	141/4089 (3.4)	144/4090 (3.5)	0.97 (0.77~1.22)	0.7810
一過性虚血性発作	64/4089 (1.6)	48/4090 (1.2)	1.32 (0.91~1.92)	0.1459
PVD による切断	22/4089 (0.5)	21/4090 (0.5)	1.04 (0.57~1.89)	0.9053
頸動脈血行再建	31/4089 (0.8)	26/4090 (0.6)	1.18 (0.70~1.98)	0.5399
冠動脈血行再建 ^[3]	376/4089 (9.2)	544/4090 (13.3)	0.66 (0.58~0.76)	<0.0001
緊急血行再建	41/4089 (1.0)	65/4090 (1.6)	0.62 (0.42~0.92)	0.0158
救急血行再建	181/4089 (4.4)	268/4090 (6.6)	0.66 (0.54~0.79)	<0.0001
選択的血行再建	194/4089 (4.7)	278/4090 (6.8)	0.68 (0.57~0.82)	<0.0001
救済血行再建	0/4089 (0.0)	2/4090 (0.0)	0.00 (0.00~0.00)	0.1563
≥24 時間の入院を必要とする心不整脈	188/4089 (4.6)	154/4090 (3.8)	1.21 (0.97~1.49)	0.0856
心停止	22/4089 (0.5)	42/4090 (1.0)	0.52 (0.31~0.86)	0.0105
心臓突然死	61/4089 (1.5)	87/4090 (2.1)	0.69 (0.50~0.96)	0.0259
虚血性脳卒中	80/4089 (2.0)	122/4090 (3.0)	0.64 (0.49~0.85)	0.0020
出血性脳卒中	13/4089 (0.3)	10/4090 (0.2)	1.28 (0.56~2.93)	0.5507
2 型糖尿病の新たな発症 ^[4]	65/1695 (3.8)	63/1697 (3.7)	1.04 (0.73~1.47)	0.8361
高血圧の新たな発症 ^[5]	13/4089 (0.3)	15/4090 (0.4)	0.86 (0.41~1.80)	0.6847
末梢動脈疾患	156/4089 (3.8)	159/4090 (3.9)	0.97 (0.78~1.21)	0.7604

略語: AE=有害イベント; CHF=うっ血性心不全; CI=信頼区間; CV=心血管;
 HR=ハザード比; ITT=治療対象; MedDRA=国際医薬用語集; PVD=末梢血管疾患。
 注: イベントのある患者数 (n) は、各治療群 (N) 内の ITT 集団のイベントのある患者数である。
 [1] ログランク検定の統計および p 値は、カプランマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。
 [2] 指定された評価項目の患者の無作為化後の最初の発生に基づく。
 [3] 冠動脈血行再建は、緊急、救急、選択的、および救済血行再建の複合として定義された。
 [4] ベースラインにおける 1 型または 2 型糖尿病の患者を除外する。
 [5] 臨床評価項目委員会規約に従って、高血圧の新たな発症がプログラムによって決定された。高血圧の症例の新たな発症を特定するために、高血圧の標準化された MedDRA クエリを使用して、すべての AE および消極的に裁定された評価項目を検索した。心臓血管病歴ページで高血圧が報告されたすべての患者は除外される。

10

20

30

【0 6 1 4】

図 6 7 は、事前に指定された階層評価項目試験を示している。データは、心房細動および / または粗動に関連する臨床的後遺症を示しており、各評価項目の相対リスク低減 (RRR) を強調している。例えば、主要複合評価項目の RRR は 25% であり; 副次複合評価項目では 26% であり; 心血管死または非致死性心筋梗塞は 25% であり; 致死性または非致死性心筋梗塞は 31% であり; 緊急または救急血行再建は 35% であり; 心血管死は 29% であり; 不安定狭心症による入院は 32% であり; 致死性または非致死性脳卒中は 28% であり; 総死亡率、非致死性心筋梗塞、または非致死性脳卒中は 23% であった。

40

【0 6 1 5】

図 6 8 は、ベースラインにおいて、ITT 集団の 24 時間の入院を必要とする心房細動および / または粗動の病歴のあったイコサペントエチル群とプラセボ群の両方からの患者を示す代表的なフォレストプロットである。

50

【 0 6 1 6 】

図 6 9 A ~ 図 6 9 C は、プラセボ群とイコサベントエチル群との間の心房細動および / または粗動と出血との重複を示すプロットである。図 6 9 A は、プラセボ群とイコサベントエチル群との間の心房細動および / または粗動と出血との重複、ならびに I T T 集団の 2 つの群の間のリスク差異を示す。図 6 9 B および図 6 9 C は、それぞれ二次予防コホートおよび高リスク一次予防コホートのプラセボ群とイコサベントエチル群との間の心房細動および / または粗動と出血との重複を示すプロットである。図 6 9 A ~ 図 6 9 C に示されているように、プラセボを超えて発生した追加のイベントは低率で発生した。データには、すべての出血イベント (例えば、T E A E および出血性脳卒中など)、ならびに、積極的に裁定された心房細動および / または粗動評価項目が含まれる。

10

【 0 6 1 7 】

表 6 3 に示すように、事後分析が主要リスクおよび重要副次リスク複合評価項目について行われた。表 6 3 は、I T T 集団の各評価項目についての心房細動および / または粗動ならびに出血のリスクの影響を示している。

【 表 6 5 】

表 63. ITT 集団の各評価項目についての心房細動および/または粗動ならびに出血のリスクの影響

主要+リスクおよび重要副次+リスク複合評価項目の事後分析の要約						
評価項目	イコサベント エチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	HR(95%CI)	P 値	率/1000pt yrs	
					イコサベ ントエチ ル	プラセボ
主要+心房細動/心房粗動	785(19.2%)	946(23.1%)	0.803(0.731、 0.883)	<0.0001	49.0	60.7
重要副次+心房細動/心房粗動	552(13.5%)	660(16.1%)	0.818(0.731、 0.916)	0.0005	33.1	40.3
主要+深刻な出血	775(19.0%)	950(23.2%)	0.785(0.714、 0.863)	<0.0001	48.2	61.0
重要副次+深刻な出血	539(13.2%)	664(16.2%)	0.789(0.704、 0.884)	<0.0001	32.1	40.6
主要+心房細動/心房粗動+深刻な出血	850(20.8%)	992(24.3%)	0.830(0.757、 0.910)	<0.0001	53.5	64.2
重要副次+心房細動/心房粗動+深刻な出血	625(15.3%)	715(17.5%)	0.855(0.768、 0.952)	0.0042	37.8	44.1
心房細動/心房粗動+MI+脳卒中+心停止+心臓突然死	491(12.0%)	609(14.9%)	0.789(0.701、 0.889)	<0.0001	29.4	37.2

注:深刻な出血を除いて、表に示されているすべての構成要素は CEC によって裁定される。
注:イベントのある対象の数(n)は、各治療群(N)内の ITT 集団のイベントのある対象の数である。
1000 患者年(pt-yrs)当たりの率は、リスクのある 1000×n/pt-yrs の対象である。
ログランク検定の統計および p 値は、カルパンマイヤー分析から報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。ハザード比および 95%CI は、共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、地理的領域、CV リスク分類、およびエゼチミブの使用によって層別化される。

20

30

【 0 6 1 8 】

この研究の裁定された評価項目の 1 つには、表 6 4 に示すベースライン特性を有する患者における、24 時間を超える入院を必要とする心房細動が含まれていた。臨床試験では、脳卒中、心筋梗塞、心停止、心臓突然死が減少し、ベースラインで心房細動の病歴がある患者で一貫した結果が得られたことが示された。図 7 0 A および図 7 0 B は、I T T 集団の治療群別の 24 時間以上の入院を必要とする心房細動および / または粗動の評価項目までの時間の代表的な Kaplan-Meier 曲線であり、プラセボ対照と比較して、心房細動の病歴のある患者で心血管リスクが低下したという所見を裏付けている。このデータは、0.0037 の有意な p 値および 1.5000 の HR (1.138、1.976) を提供する。

40

50

【表 6 6】

表 64. ≥ 24 時間の入院を必要とする心房細動の裁定された評価項目を示すデータ

	イコサペントエチル (N=4089) n(%)	プラセボ (N=4090) n(%)	P 値
心房細動/粗動 AE	236 (5.8)	183 (4.5)	0.008
深刻な心房細動/心房細動 AE	22 (0.5)	20 (0.5)	0.76
≥ 24 時間の入院を必要とする積極的に裁定された心房細動/心房細動	127 (3.1)	84 (2.1)	0.004

10

【0 6 1 9】

表 6 5 は、ITT 集団の段階的選択によって有意なベースライン共変量を特定するための、心房細動および/または粗動の積極的に裁定された評価項目の多変量コックス回帰を示している。表 6 6 は、心房細動および/または心房粗動 T E A E (評価項目を除く)での多変量コックス回帰を示している。心房細動および/または粗動の有無にかかわらず患者に関連するベースライン特性の差のいくつかは有意であった。ただし、その差は、試験の全体的な結論に影響を与えなかった。

【表 6 7】

表 65. 心房細動および/または粗動の積極的に裁定された評価項目の多変量コックス回帰

	段階的に選択された共変量		
	共変量 ^[1]	有意性 P 値 ^[2]	HR (95%CI) (イコサペントエチル /プラセボ)
地理的領域、CV リスク カテゴリ、およびエゼチ ミブの使用によって層別 化	ベースラインにおける年齢 (年) (<65、 ≥ 65)	<0.0001	1.516 (1.151、 1.997)
	2*標準偏差によるベースラインにお ける hsCRP (≤ 1.27 、 >1.27)	0.0011	1.505 (1.143、 1.983)
	全体(選択したすべての共変量を有す る)		1.520 (1.154、 2.003)
非層別化	ベースラインにおける年齢 (年) (<65、 ≥ 65)	<0.0001	1.518 (1.152、 1.999)
	人種(白人、非白人)	0.0404	1.503 (1.141、 1.980)
	2 *標準偏差によるベースラインに おける hsCRP (≤ 1.27 、 >1.27)	0.0013	1.507 (1.144、 1.985)
	米国対非米国	0.0084	1.505 (1.143、 1.983)
	全体(選択したすべての共変量を有す る)		1.526 (1.158、 2.010)

略語: CI=信頼区間; CV=心血管; hsCRP=高感度 C 反応性タンパク質;
HR=ハザード比; ITT=治療対象; std=標準; US=米国; yr=年。
考慮されるベースライン変数: 年齢、性別、人種、心血管リスク層、トリグリセリド (150、150~
200、 ≥ 200)、中央値によるトリグリセリド (≤ 216 、 >216)、LDL-C (≤ 70 、 >70)、平均による LDL-
C (<76.21、 ≥ 76.21)、2*std 偏差による hs-CRP (≤ 1.27 、 >1.27)、エゼチミブの使用、場所(西洋、
東ヨーロッパ、アジア太平洋)、西洋地域対他の地域、米国対非米国、ベースラインスタチン強
度。
[1] 共変量は、係数としての治療および共変量としての特定された有意ベースライン変数を有する
Cox 比例ハザードモデルからのものである。
[2] 共変量の有意性の p 値は、共変量がモデルに入るための、およびモデルにとどまるための p 値
がそれぞれ 0.05 および 0.1 の Cox 比例ハザードモデルを使用した段階的選択プロセスごとの最終
モデルからのものである。

20

30

40

50

【表 6 8】

表 66. 心房細動および/または心房粗動 TEAE での多変量コックス回帰

	段階的に選択された共変量		
	共変量 ^[1]	有意性 P 値 ^[2]	HR (95%CI) (イコサペントエチル/ プラセボ)
地理的領域、CV リスク カテゴリ、およびエゼチ ミブの使用によって層別 化	ベースラインにおける年齢 (年) (<65、≥65)	<0.0001	1.295 (1.068, 1.571)
	性別	0.0231	1.281 (1.056, 1.553)
	人種(白人、非白人)	0.0073	1.284 (1.058, 1.557)
	全体(選択したすべての共変量を有する)		1.292 (1.065, 1.567)
非層別化	ベースラインにおける年齢 (年) (<65、≥65)	<0.0001	1.296 (1.069, 1.573)
	性別	0.0051	1.281 (1.056, 1.554)
	人種(白人、非白人)	0.0002	1.285 (1.059, 1.558)
	CV リスク層	0.0466	1.283 (1.058, 1.556)
	地域(西洋、その他)	<0.0001	1.284 (1.059, 1.558)
	全体(選択したすべての共変量を有する)		1.293 (1.066, 1.569)
略語: CI=信頼区間; CV=心血管; HR=ハザード比; ITT=治療対象; TEAE=治療中に発生する有害イベント; yr=年。 考慮されるベースライン変数: 年齢、性別、人種、心血管リスク層、トリグリセリド(150、150~ 200、≥200)、中央値によるトリグリセリド(≤216、>216)、LDL-C(≤70、>70)、平均による LDL- C(<76.21、≥76.21)、2*std 偏差による hs-CRP(≤1.27、>1.27)、エゼチミブの使用、場所(西洋、 東ヨーロッパ、アジア太平洋)、西洋地域対他の地域、米国対非米国、ベースラインスタチン強度。 [1] 共変量は、係数としての治療および共変量としての特定された有意ベースライン変数を有する Cox 比例ハザードモデルからのものである。 [2] 共変量の有意性の p 値は、共変量がモデルに入るための、およびモデルにとどまるための p 値が それぞれ 0.05 および 0.1 の Cox 比例ハザードモデルを使用した段階的選択プロセスごとの最終モデ ルからのものである。			

10

20

30

【0620】

表 6 7 は、ITT 集団の心房細動および/または粗動が最初に発症するまでの時間を 6 ヶ月間隔で示している。6 ヶ月の発生率は各治療群で 0.3% であり、経時的な累積発生率は 2% 未満のままであった。

40

50

【表 6 9】

表 67. ITT 集団の心房細動および/または粗動が最初に発症するまでの 6 ヶ月間隔の時間

時間(日)	累積発生率 ^[1] 、%(SE)		
	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	イコサペントエチル-プラ セボリスク差 %(95%CI)
0.5年目(180日目)	0.3(0.08)	0.3(0.08)	-0.00(-0.23, 0.23)
1年目(360日目)	0.6(0.12)	0.4(0.10)	0.20(-0.12, 0.51)
1.5年目(540日目)	1.1(0.16)	0.6(0.12)	0.51(0.11, 0.91)
2年目(720日目)	1.4(0.19)	0.8(0.15)	0.59(0.12, 1.06)
2.5年目(900日目)	1.9(0.22)	1.1(0.17)	0.78(0.24, 1.32)
3年目(1080日目)	2.3(0.24)	1.4(0.20)	0.83(0.22, 1.44)
3.5年目(1260日目)	2.6(0.26)	1.4(0.20)	1.17(0.52, 1.81)
4年目(1440日目)	2.9(0.28)	1.7(0.22)	1.23(0.53, 1.93)
4.5年目(1620日目)	3.1(0.29)	2.1(0.25)	1.00(0.25, 1.74)
5年目(1800日目)	3.4(0.31)	2.4(0.27)	1.08(0.27, 1.89)
5.5年目(1980日目)	3.7(0.35)	2.7(0.31)	1.00(0.09, 1.92)
6年目(2160日目)	5.4(1.03)	3.3(0.56)	2.07(-0.23, 4.37)

注:SE=標準誤差
[1]累積発生率は、カプランマイヤー分析に基づいて推定された。

10

【0621】

20

図 7 1 は、緊急心房細動および/または粗動による評価項目を示している。評価項目は、研究中の心房細動および/または粗動の有無にかかわらず患者によるものである。図 7 1 に示すように、緊急心房細動および/または粗動は、主要および重要副次複合分析を実質的に変化させなかった。図 7 2 はまた、研究中の心房細動および/または粗動による評価項目を示し、同様に、患者が心房細動および/または粗動を患っていたか否かに関係なく、患者が主要複合評価項目、副次複合評価項目の発生率、ならびに心血管死、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個々の心血管リスクの低減を示したことを示す。

【0622】

30

図 7 3 は、その ITT 集団からの心房細動および/または粗動の病歴がある患者の評価項目の要約を示している。図 7 3 に示すように、心房細動/粗動の病歴も、主要および重要副次複合分析を実質的に変化させず、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個々のリスク低減も変化させなかった。

【0623】

40

表 6 8 A ~ 表 6 8 B は、イコサペントエチル群およびプラセボ群の患者の出血リスク率を示している。データは、その患者集団におけるリスク率が增大しているが、心房細動および/または粗動のない患者と比較して、心房細動および/または粗動のある患者のリスクは類似していることを示している。緊急心房細動および/または粗動に関連するほとんどの出血イベントは、心房細動および/または粗動の以前の病歴に関係なく、深刻ではない出血を伴っていた。表 6 8 A は、ベースラインまたはベースライン後の心房細動および/または粗動のある患者の出血 T E A E (出血性脳卒中を含む)を示し、表 6 8 B は、ベースラインまたはベースライン後の心房細動および/または粗動のない患者の出血 T E A E (出血性脳卒中を含む)を示している。

50

【表 7 0】

表 68A. イコサペントエチル群およびプラセボ群の患者の出血リスク率

	イコサペントエチル (N=449)	プラセボ (N=443)	p 値 ^[2]
出血関連障害 ^[1]	113 (25.2%)	77 (17.4%)	0.0054
胃腸出血	25 (5.6%)	31 (7.0%)	0.4095
中枢神経系出血	5 (1.1%)	5 (1.1%)	1.0000
出血性脳卒中	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0.6242
他の出血	91 (20.3%)	49 (11.1%)	0.0002

略語: AE=有害イベント; MedDRA=国際医薬用語集。
 [1] 出血関連障害は、「消化管出血」、「中枢神経系出血および脳血管状態」、および「出血用語 (検査室用語を除く)」の標準化された MedDRA クエリによって特定される。
 [2] フィッシャーの正確検定。
 ベースライン: 心房細動/心房粗動の病歴/AE (事前無作為化)
 ベースライン後: ≥24 時間の入院を必要とする心房細動または粗動

10

【表 7 1】

表 68B. イコサペントエチル群およびプラセボ群の患者の出血リスク率

	イコサペントエチル (N=3640)	プラセボ (N=3647)	p 値 ^[2]
出血関連障害 ^[1]	381 (10.5%)	335 (9.2%)	0.0702
胃腸出血	102 (2.8%)	85 (2.3%)	0.2086
中枢神経系出血	15 (0.4%)	7 (0.2%)	0.0924
出血性脳卒中	10 (0.3%)	9 (0.2%)	0.8234
他の出血	285 (7.8%)	263 (7.2%)	0.3286

略語: AE=有害イベント; MedDRA=国際医薬用語集。
 [1] 出血関連障害は、「消化管出血」、「中枢神経系出血および脳血管状態」、および「出血用語 (検査室用語を除く)」の標準化された MedDRA クエリによって特定される。
 [2] フィッシャーの正確検定。
 ベースライン: 心房細動/心房粗動の病歴/AE (事前無作為化)
 ベースライン後: ≥24 時間の入院を必要とする心房細動または粗動

20

【0 6 2 4】

表 6 9 ~ 表 7 3 A ~ 表 7 3 C には、この研究の安全性集団からの裁定データが含まれている。具体的には、表 6 9 ~ 表 7 3 A ~ 表 7 3 C は、安全性集団に関する、臨床的に裁定された不整脈後遺症 (表 6 9)、治療中に発生する不整脈 (表 7 0)、治療中に発生する心房粗動の発生率 (表 7 1)、および治療中に発生する心房細動の発生率 (表 7 2) からのデータを示している。安全性集団のベースラインで心房細動および/または粗動の病歴を有する患者における積極的および消極的に裁定された心不整脈の要約を表 7 3 A ~ 表 7 3 C に示す。

30

40

50

【表 7 2】

表 69. 安全性集団の臨床的に裁定された不整脈後遺症

イベント	イコサペントエチル イベント n/N(%)	プラセボイベント n/N(%)	HR (95%CI)	ログランク p 値 ^[1]
任意の脳卒中	98/4089 (2.4%)	134/4090 (3.3%)	0.72 (0.55~0.93)	0.0129
一過性虚血性発作	64/4089 (1.6%)	48/4090 (1.2%)	1.32 (0.91~1.92)	0.1459
任意の心筋梗塞	250/4089 (6.1%)	355/4090 (8.7%)	0.69 (0.58~0.81)	<0.0001
頸動脈血行再建	31/4089 (0.8%)	26/4090 (0.6%)	1.18 (0.70~1.98)	0.5399
冠動脈血行再建 ^[2]	376/4089 (9.2%)	544/4090 (13.3%)	0.66 (0.58~0.76)	<0.0001
心停止	22/4089 (0.5%)	42/4090 (1.0%)	0.52 (0.31~0.86)	0.0105
心臓突然死	61/4089 (1.5%)	87/4090 (2.1%)	0.69 (0.50~0.96)	0.0259

[1] ログランク検定の統計および p 値は、 Kaplan-Meier 分析から報告され、 地理的領域、 CV リスク分類、 およびエゼチミブの使用によって層別化される。 ハザード比および 95%CI は、 共変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、 地理的領域、 CV リスク分類、 およびエゼチミブの使用によって層別化される。

[2] 緊急、 救急、 選択的、 および救済血行再建の複合。

10

【表 7 3】

表 70. 安全性集団の治療中に発生する不整脈

基本語 ^[1]	イコサペントエチル		プラセボ	
	対象の数 (N=4089)	イベント率	対象の数 (N=4089)	イベント率
心房細動	215	5.3%	159	3.9%
心室性期外収縮	27	0.7%	48	1.2%
心室頻拍	12	0.3%	24	0.6%
心室細動	0	0.0%	6	0.1%

注: 治療中に発生する有害イベント (TEAE) は、 治験薬の調剤日以降、 および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、 または重症度が悪化するイベントとして定義される。 各対象について、 同じ基本語の複数の TEAE が、 各基本語内で 1 回だけカウントされる。 TEAE は、 AMR101 頻度の降順でリストされている。 百分率は、 安全性集団 (N) の各治療群に無作為化された対象の数に基づいている。 臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれない。

[1] すべての有害イベントは、 国際医薬用語集 (MedDRA バージョン 20.1) を使用してコード化される。

20

【表 7 4】

表 71. 安全性集団の治療中に発生する心房粗動の発生率

基本語 ^[1]	イコサペントエチル		プラセボ	
	対象の数 (N=4089)	イベント率	対象の数 (N=4089)	イベント率
心房粗動	32	0.8%	26	0.6%
心房粗動 (深刻)	1	0.0%	3	0.1%

30

【表 7 5】

表 72. 安全性集団の治療中に発生する心房細動の発生率

基本語 ^[1]	イコサペントエチル		プラセボ	
	対象の数 (N=4089)	イベント率	対象の数 (N=4089)	イベント率
心房細動	215	5.3%	159	3.9%
心房細動 (深刻)	21	0.5%	17	0.4%

40

【表 7 6】

表 73A. 安全性集団のベースラインで心房細動および/または粗動の病歴を有する患者における積極的および消極的に裁定された心不整脈

カテゴリ	イベントレベル		患者レベル	
	イコサペン トエチル ^m	プラセボ ^m	イコサペン トエチル (N=4089) ⁿ (%)	プラセボ (N=4090) ⁿ (%)
報告された潜在的な心不整脈 ^{[1][2]}	315	292	239 (5.8)	223 (5.5)
AF 病歴のある患者	102	76	72 (1.8)	52 (1.3)
AF 病歴のない患者	213	216	167 (4.1)	171 (4.2)
AF として裁定(≥24 時間の入院の有無にかかわらず)	179	134	142 (3.5)	109 (2.7)
AF 病歴のある患者	63	42	47 (1.1)	30 (0.7)
AF 病歴のない患者	116	92	95 (2.3)	79 (1.9)
VT/VF として裁定(≥24 時間の入院の有無にかかわらず)	43	51	36 (0.9)	41 (1.0)
AF 病歴のある患者	11	9	9 (0.2)	5 (0.1)
AF 病歴のない患者	32	42	27 (0.7)	36 (0.9)
徐脈/心臓ブロックとして裁定(≥24 時間の入院の有無にかかわらず)	31	44	29 (0.7)	41 (1.0)
AF 病歴のある患者	7	8	7 (0.2)	8 (0.2)
AF 病歴のない患者	24	36	22 (0.5)	33 (0.8)
他の頻脈として裁定(≥24 時間の入院の有無にかかわらず)	11	13	11 (0.3)	11 (0.3)
AF 病歴のある患者	3	3	3 (0.1)	3 (0.1)
AF 病歴のない患者	8	10	8 (0.2)	8 (0.2)

AF=心房細動/心房粗動;VT/VF=心室頻拍/心室細動;Hosp=入院。
 [1]タイプが欠落している≥24 時間の入院について心不整脈として積極的に裁定された 2 つのイベント(イコサペントエチル群で 2 つ)が含まれる。
 [2]心不整脈について消極的に裁定された 99 のイベント(イコサペントエチルで 49、プラセボ群で 50)が含まれる。
 注:n は、各治療群の各カテゴリ内の ITT 集団のイベントのある対象の数である。
 注:m は、各治療群の各カテゴリ内の ITT 集団のイベントのある患者のイベントの数である。

10

20

30

40

50

【表 7 7】

表 73B. 安全性集団のベースラインで心房細動および/または粗動の病歴を有する患者における積極的および消極的に裁定された心不整脈

カテゴリ	イベントレベル		患者レベル	
	イコサペン トエチル _m	プラセボ _m	イコサペン トエチル (N=4089) _n (%)	プラセボ (N=4090) _n (%)
≥24 時間の入院の積極的に裁定された心不整脈 ^{[1][2]}	239	200	188 (4.6)	154 (3.8)
AF 病歴のある患者	80	52	61 (1.5)	35 (0.9)
AF 病歴のない患者	159	148	127 (3.1)	119 (2.9)
≥24 時間の入院の AF として積極的に裁定	159	104	127 (3.1)	84 (2.1)
AF 病歴のある患者	59	32	46 (1.1)	24 (0.6)
AF 病歴のない患者	100	72	81 (2.0)	60 (1.5)
≥24 時間の入院の VT/VF として積極的に裁定	41	46	35 (0.9)	37 (0.9)
AF 病歴のある患者	10	9	8 (0.2)	5 (0.1)
AF 病歴のない患者	31	37	27 (0.7)	32 (0.8)
≥24 時間の入院の徐脈/心臓ブロックとして積極的に裁定	30	42	28 (0.7)	40 (1.0)
AF 病歴のある患者	7	8	7 (0.2)	8 (0.2)
AF 病歴のない患者	23	34	21 (0.5)	32 (0.8)
≥24 時間の入院の他の頻脈として積極的に裁定	7	8	7 (0.2)	7 (0.2)
AF 病歴のある患者	3	3	3 (0.1)	3 (0.1)
AF 病歴のない患者	4	5	4 (0.1)	4 (0.1)

AF=心房細動/心房粗動;VT/VF=心室頻拍/心室細動;Hosp=入院。
 [1]タイプが欠落している≥24 時間の入院について心不整脈として積極的に裁定された 2 つのイベント(イコサペントエチル群で 2 つ)が含まれる。
 [2]心不整脈について消極的に裁定された 99 のイベント(イコサペントエチルで 49、プラセボ群で 50)が含まれる。
 注:n は、各治療群の各カテゴリ内の ITT 集団のイベントのある対象の数である。
 注:m は、各治療群の各カテゴリ内の ITT 集団のイベントのある患者のイベントの数である。

10

20

30

40

50

【表 7 8】

表 73C. 安全性集団のベースラインで心房細動および/または粗動の病歴を有する患者における積極的および消極的に裁定された心不整脈

カテゴリ	イベントレベル		患者レベル	
	イコサペン トエチル m	プラセボ m	イコサペン トエチル (N=4089)n (%)	プラセボ (N=4090)n (%)
≥24 時間の入院の積極的に裁定された心不整脈 ^{[1][2]}	76	92	70 (1.7)	85 (2.1)
AF 病歴のある患者	22	24	21 (0.5)	20 (0.5)
AF 病歴のない患者	54	68	49 (1.2)	65 (1.6)
AF として裁定(≥24 時間の入院なし)	20	30	19 (0.5)	29 (0.7)
AF 病歴のある患者	4	10	4 (0.1)	9 (0.2)
AF 病歴のない患者	16	20	15 (0.5)	20 (0.5)
VT/VF として裁定(≥24 時間の入院なし)	2	5	2 (0.0)	5 (0.1)
AF 病歴のある患者	1	0	1 (0.0)	0 (0.0)
AF 病歴のない患者	1	5	1 (0.0)	5 (0.1)
徐脈/心臓ブロックとして裁定(≥24 時間の入院なし)	1	3	1 (0.0)	1 (0.0)
AF 病歴のある患者	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
AF 病歴のない患者	1	2	1 (0.0)	1 (0.0)
他の頻脈として裁定(≥24 時間の入院なし)	4	5	4 (0.1)	4 (0.1)
AF 病歴のある患者	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
AF 病歴のない患者	4	5	4 (0.1)	4 (0.1)

AF=心房細動/心房粗動;VT/VF=心室頻拍/心室細動;Hosp=入院。
 [1]タイプが欠落している≥24 時間の入院について心不整脈として積極的に裁定された 2 つのイベント(イコサペントエチル群で 2 つ)が含まれる。
 [2]心不整脈について消極的に裁定された 99 のイベント(イコサペントエチルで 49、プラセボ群で 50)が含まれる。
 注:n は、各治療群の各カテゴリ内の ITT 集団のイベントのある対象の数である。
 注:m は、各治療群の各カテゴリ内の ITT 集団のイベントのある患者のイベントの数である。

10

20

【 0 6 2 5】

図 7 4 ~ 図 7 6 は、表 7 3 A ~ 表 7 3 C に示されているデータを要約したものであり、高リスク一次予防コホートの心房細動または粗動のベースライン病歴による積極的に裁定された心房細動または粗動を示すフォレストプロット(図 7 4)、心房細動または粗動のベースライン病歴による積極的に裁定された心房細動または粗動を示すフォレストプロット(図 7 5)、および、ITT のベースラインによる 24 時間を超える入院を必要とする心房細動および粗動を示すフォレストプロット(図 7 6)を含む。

30

【 0 6 2 6】

表 7 4 は、ITT 集団の研究中の心房細動/心房粗動イベントの患者におけるタイプ別のベースラインまたは研究中の薬物使用を示している。表 7 5 は、ITT 集団の心房細動および/または粗動の病歴のある対象におけるタイプ別のベースラインまたは研究中の薬物使用を示している。

40

50

【表 79】

表 74. ITT 集団の研究中の心房細動/心房粗動イベントの患者におけるタイプ別のベースラインまたは
研究中の薬物使用

薬物カテゴリ	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	フィッシャーの 正確検定 P 値
少なくとも 1 つの心房細動/心房粗動 イベントのある対象	321	248	
抗凝固剤	276/321 (86.0%)	211/248 (85.1%)	0.8101
抗凝固剤なし	45/321 (14.0%)	37/248 (14.9%)	
抗血小板剤	277/321 (86.3%)	209/248 (84.3%)	0.5497
1 つの抗血小板剤	152/321 (47.4%)	118/248 (47.6%)	1.0000
2 つ以上の抗血小板剤	125/321 (38.9%)	91/248 (36.7%)	0.6020
抗血小板剤なし	44/321 (13.7%)	39/248 (15.7%)	
抗凝固剤+抗血小板剤	233/321 (72.6%)	179/248 (72.2%)	0.9249
(抗凝固剤+抗血小板剤)なし	88/321 (27.4%)	69/248 (27.8%)	
抗血栓剤	32/321 (9.9%)	241/248 (97.2%)	0.0241
抗血栓症なし	1/321 (0.3%)	7/248 (2.8%)	

注:百分率は、治療群ごとの心房細動/心房粗動イベントのある ITT 対象の数に基づいている。

10

【表 80】

表 75. ITT 集団の心房細動および/または粗動の病歴のある対象におけるタイプ別のベースラインまた
は研究中の薬物使用

薬物カテゴリ	イコサペントエチル (N=4089)	プラセボ (N=4090)	フィッシャーの 正確検定 P 値
心房細動/心房粗動のベースライン病 歴のある対象	368	383	
抗凝固剤	286/328 (77.7%)	298/383 (77.8%)	1.0000
抗凝固剤なし	82/328 (22.3%)	85/383 (22.2%)	
抗血小板剤	239/328 (64.9%)	243/383 (63.4%)	0.7036
1 つの抗血小板剤	157/328 (42.7%)	173/383 (45.2%)	1.5085
2 つ以上の抗血小板剤	82/328 (22.3%)	70/383 (18.3%)	0.1745
抗血小板剤なし	129/328 (35.1%)	140/383 (36.6%)	
抗凝固剤+抗血小板剤	163/328 (44.3%)	166/383 (43.3%)	0.8254
(抗凝固剤+抗血小板剤)なし	205/328 (55.7%)	217/383 (56.7%)	
抗血栓剤	362/328 (98.4%)	375/383 (97.9%)	0.7891
抗血栓症なし	6/328 (1.6%)	8/383 (2.1%)	

注:百分率は、治療群ごとの心房細動/心房粗動イベントのある ITT 対象の数に基づいている。

20

30

【0627】

図 77 ~ 図 78 は、患者の年齢に基づく AMR 101 投与のリスクと利点との相関関係を示しており、心房細動および出血のリスクが、65 歳以上の患者 (図 77) の方が 65 歳未満の患者 (図 78) よりも大きいことを示している。しかし、図 77 ~ 図 78 に示すように、患者の年齢および関連する心房細動または出血イベントの増大に関係なく、患者はそれにもかかわらず心血管イベントの低減を示した。

40

【0628】

結論として、この研究は、治療中の心房細動もしくは粗動の患者および/または心房細動もしくは粗動の病歴のある患者において、脳卒中、心筋梗塞、心停止、および心臓突然死における RRR を有する関連する裁定イベントの増大がないことを示した。同様に、新たな CHF または新たな CHF による入院に変化はなかった。心房細動および/または粗動の病歴のある患者は、イコサペントエチルによってより多くの出血および積極的に裁定される心房細動を経験する可能性がある。ただし、傾向は心房細動および/または粗動の有無にかかわらず一貫しており、ほとんどの出血イベントは深刻ではなかった。主要および重要副次評価項目で観察されるように、病歴または治療中の心房細動および/または粗動があることは、心血管の利点に影響を与えるようには見えない。さらに、主要および重

50

要副次分析に裁定された心房細動および/または粗動および/または出血を含めても、研究の結論は変わりなかった。したがって、心房細動および/または粗動(および出血性 SAE)は臨床的に重要であるが、主要評価項目イベントほど重要ではない可能性がある。

【0629】

実施例 8 : REDUCE - IT 試験の安全性分析

以下の実施例の目的は、実施例 1 に記載されるように、REDUCE - IT 試験の詳細な安全性評価を行うことであった。

【0630】

有害イベント :

TEAE の概要は、全体および治療群別に表 76 に示されている。全体として、AMR 101 群およびプラセボ群の患者のそれぞれ 81.8% (3343 / 4089) および 81.3% (3326 / 4090) が少なくとも 1 つの TEAE を経験した。表 64 にリストされている TEAE のカテゴリを経験した患者の割合は、AMR 101 群とプラセボ群との間で類似していた。

【表 81】

表 76. 全体および治療群別の、治療中に発生する有害イベントの概要(安全性集団)

	AMR101 (N=4089) n(%)	プラセボ (N=4090) n(%)	全体 (N=8179) n(%)
少なくとも 1 つの TEAE のある患者、n(%)	3343(81.8)	3326(81.3)	6669(81.5)
重度の TEAE	805(19.7)	816(20.0)	1621(19.8)
治験薬関連 TEAE ¹	514(12.6)	499(12.2)	1013(12.4)
深刻な TEAE	1252(30.6)	1254(30.7)	2506(30.6)
治験薬関連の深刻な TEAE ¹	8(0.2)	5(0.1)	13(0.2)
治験薬の中止につながる TEAE ²	321(7.9)	335(8.2)	656(8.0)
治験薬の中止につながる治験薬関連 TEAE ^{1,2}	139(3.4)	164(4.0)	303(3.7)
治験薬の中止につながる深刻な TEAE ²	88(2.2)	88(2.2)	176(2.2)
死につながる深刻な TEAE	94(2.3)	102(2.5)	196(2.4)
治験薬の中止につながる治験薬関連の深刻な TEAE ^{1,2}	2(0.0)	4(0.1)	6(0.1)

TEAE^{1,2}

略語:ODIS=研究中服薬中止;TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注:TEAE は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれなかった。

1 治験薬関連 TEAE には、関連、おそらく関連、または関連の可能性ありとして特徴付けられるものが含まれる。

2 治験薬の中止は、30 日間以上 ODIS であり、治験薬を再開した患者を除外する。

【0631】

最も頻繁な TEAE

全体として、AMR 101 群およびプラセボ群の患者のそれぞれ 81.8% (3343 / 4089) および 81.3% (3326 / 4090) は、少なくとも 1 つの TEAE を経験し、最も一般的なクラスの TEAE は感染症および寄生虫症であった(それぞれ 44.6% [1822 / 4089] および 43.4% [1774 / 4090])。

【0632】

感染症および寄生虫症に加えて、AMR 101 群で最も一般的なクラスの TEAE と、プラセボ群での対応する発生率は以下のとおりであった :

筋骨格系および結合組織障害（それぞれ 35.9% [1466 / 4089] および 34.4% [1406 / 4090]）

胃腸（GI）障害（それぞれ 33.0% [1350 / 4089] および 35.1% [1437 / 4090]）

一般的な障害および投与部位の状態（それぞれ 25.2% [1030 / 4089] および 23.9% [979 / 4090]）

神経系障害（それぞれ 24.6% [1004 / 4089] および 23.8% [972 / 4090]）

【0633】

GI 障害の発生率は、AMR101 群よりもプラセボ群で 2.1% 高かった。

10

【0634】

いずれかの治療群で 3% の発生率で発生した TEAE の要約を、MedDRA SOC および PT によって、全体および治療群別に、表 77 に示す。

【0635】

いずれかの治療群で 5% 以上で発生し、群間で統計的に異なる最も頻繁な個々の TEAE は以下のとおりであった：

下痢（AMR101 群で 9.0% [367 / 4089]、プラセボ群で 11.1% [453 / 4090]）

末梢性浮腫（AMR101 群で 6.5% [267 / 4089]、プラセボ群で 5.0% [203 / 4090]）

20

便秘（AMR101 群で 5.4% [221 / 4089]、プラセボ群で 3.6% [149 / 4090]）

心房細動（AMR101 群で 5.3% [215 / 4089]、プラセボ群で 3.9% [159 / 4090]）

貧血（AMR101 群で 4.7% [191 / 4089]、プラセボ群で 5.8% [236 / 4090]）

30

40

50

【表 8 2 - 1】

表 77: 全体および治療群別の、MedDRA 器官別大分類および基本語による、いずれかの治療群で $\geq 3\%$ の発生率で発生した、治療中に発生する有害イベント(安全性集団)

器官別大分類	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
基本語 ¹	n(%)	n(%)	n(%)
感染症および寄生虫症	1822(44.6)	1774(43.4)	3596(44.0)
鼻咽頭炎	314(7.7)	300(7.3)	614(7.5)
上気道感染症	312(7.6)	320(7.8)	632(7.7)
気管支炎	306(7.5)	300(7.3)	606(7.4)
肺炎	263(6.4)	277(6.8)	540(6.6)
インフルエンザ	263(6.4)	271(6.6)	534(6.5)
尿路感染症	253(6.2)	261(6.4)	514(6.3)
副鼻腔炎	169(4.1)	166(4.1)	335(4.1)
筋骨格系および結合組織障害	1466(35.9)	1406(34.4)	2872(35.1)
背部痛	335(8.2)	309(7.6)	644(7.9)
関節痛	313(7.7)	310(7.6)	623(7.6)
変形性関節症	241(5.9)	218(5.3)	459(5.6)
四肢の痛み	235(5.7)	241(5.9)	476(5.8)
筋骨格痛	176(4.3)	130(3.2)	306(3.7)
筋肉痛	135(3.3)	147(3.6)	282(3.4)
筋肉のけいれん	101(2.5)	136(3.3)	237(2.9)
胃腸障害	1350(33.0)	1437(35.1)	2787(34.1)
下痢	367(9.0)	453(11.1)	820(10.0)
便秘	221(5.4)	149(3.6)	370(4.5)
吐き気	190(4.6)	197(4.8)	387(4.7)
胃食道逆流症	124(3.0)	118(2.9)	242(3.0)
一般的な障害および投与部位の状態	1030(25.2)	979(23.9)	2009(24.6)
胸痛	273(6.7)	290(7.1)	563(6.9)
末梢性浮腫	267(6.5)	203(5.0)	470(5.7)
疲労	228(5.6)	196(4.8)	424(5.2)
非心臓性胸痛	161(3.9)	173(4.2)	334(4.1)
神経系障害	1004(24.6)	972(23.8)	1976(24.2)
めまい	235(5.7)	246(6.0)	481(5.9)
頭痛	171(4.2)	180(4.4)	351(4.3)
呼吸器、胸部、および縦隔の障害	989(24.2)	946(23.1)	1935(23.7)
呼吸困難	254(6.2)	240(5.9)	494(6.0)
咳	241(5.9)	241(5.9)	482(5.9)

10

20

30

40

50

【表 8 2 - 2】

代謝および栄養障害	953 (23.3)	877 (21.4)	1830 (22.4)
痛風	171 (4.2)	127 (3.1)	298 (3.6)
真性糖尿病	169 (4.1)	173 (4.2)	342 (4.2)
2型真性糖尿病	147 (3.6)	133 (3.3)	280 (3.4)
心臓障害	910 (22.3)	855 (20.9)	1765 (21.6)
心房細動	215 (5.3)	159 (3.9)	374 (4.6)
狭心症	200 (4.9)	205 (5.0)	405 (5.0)
怪我、中毒、および手技上の合併症	748 (18.3)	697 (17.0)	1445 (17.7)
転倒	149 (3.6)	138 (3.4)	287 (3.5)
血管障害	709 (17.3)	717 (17.5)	1426 (17.4)
高血圧	320 (7.8)	344 (8.4)	664 (8.1)
目の障害	478 (11.7)	429 (10.5)	907 (11.1)
白内障	233 (5.7)	208 (5.1)	441 (5.4)
精神障害	372 (9.1)	362 (8.9)	734 (9.0)
不眠	124 (3.0)	111 (2.7)	235 (2.9)
血液およびリンパ系の障害	321 (7.9)	372 (9.1)	693 (8.5)
貧血	191 (4.7)	236 (5.8)	427 (5.2)

略語: MedDRA=国際医薬用語集; TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注: TEAEは、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後30日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。各患者について、同じ基本語の複数のTEAEが、各基本語内で1回だけカウントされた。TEAEは、AMR101頻度の降順でリストされている。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれなかった。

1 すべての有害イベントは、MedDRAバージョン20.1を使用してコード化された。

10

20

30

【0636】

治験薬関連TEAE

全体として、AMR101群およびプラセボ群の患者のそれぞれ12.6% (514/4089)と12.2% (499/4090)が、少なくとも可能性として治験薬に関連するものとして特徴付けられた(すなわち、治験薬関連)少なくとも1つのTEAEを経験しており、最も一般的なクラスの治験薬関連TEAEはGI障害である(それぞれ7.4% [302/4089]および7.5% [305/4090])。

【0637】

いずれかの治療群で0.5%の発生率で発生した治験薬関連TEAEの要約を、MedDRA SOCおよびPTによって、全体および治療群別に、表78に示す。AMR101群の個々の治験薬関連TEAEは低い発生率で発生した。両方の治療群で最も頻繁な治験薬関連TEAEは下痢であり、AMR101群の発生率はプラセボ群よりも低かった(それぞれ2.7% [110/4089]対3.9% [161/4090])。

40

50

【表 8 3】

表 78. 全体および治療群別の、MedDRA 器官別大分類および基本語による、いずれかの治療群で $\geq 0.5\%$ の発生率で発生した、治験薬関連の治療中に発生する有害イベント(安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
基本語 ¹	n(%)	n(%)	n(%)
少なくとも1つの治験薬関連 TEAE の患者	514 (12.6)	499 (12.2)	1013 (12.4)
胃腸障害	302 (7.4)	305 (7.5)	607 (7.4)
下痢	110 (2.7)	161 (3.9)	271 (3.3)
げっぷ	35 (0.9)	12 (0.3)	47 (0.6)
鼓腸	34 (0.8)	34 (0.8)	68 (0.8)
吐き気	34 (0.8)	30 (0.7)	64 (0.8)
消化不良	18 (0.4)	20 (0.5)	38 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	58 (1.4)	33 (0.8)	91 (1.1)
関節痛	23 (0.6)	10 (0.2)	33 (0.4)

略語:MedDRA=国際医薬用語集;TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注:TEAE は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。各患者について、同じ基本語の複数の TEAE が、各基本語内で 1 回だけカウントされた。TEAE は、AMR101 頻度の降順でリストされている。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれなかった。

治験薬関連 TEAE には、関連、おそらく関連、または関連の可能性ありとして特徴付けられるものが含まれる。

1 すべての有害イベントは、MedDRA バージョン 20.1 を使用してコード化された。

【0638】

重症度別の治療中に発生する有害イベント

ほとんどの TEAE は、強度が軽度または中程度であった。全体として、AMR101 群およびプラセボ群の患者のそれぞれ 19.7% (805 / 4089) および 20.0% (816 / 4090) は、少なくとも1つの重度の TEAE を経験し、最も一般的なクラスの重度の TEAE は感染症および寄生虫症であった(それぞれ 5.1% [210 / 4089] および 4.8% [198 / 4090])。

【0639】

いずれかの治療群で 0.5% の発生率で発生した重度の TEAE の要約を、MedDRA SOC および PT によって、全体および治療群別に、表 79 に示す。両方の治療群で最も頻繁な重度の TEAE は肺炎であり、AMR101 群とプラセボ群とで同様の発生率であった(それぞれ 1.5% [62 / 4089] および 1.5% [61 / 4090])。

【0640】

肺炎に加えて、AMR101 群で最も頻繁な個々の重度の TEAE は、プラセボ群での対応する発生率と併せて、以下のとおりであった：

変形性関節症(それぞれ 0.8% [34 / 4089] および 0.7% [29 / 4090])

急性腎傷害(それぞれ 0.7% [29 / 4089] および 0.6% [24 / 4090])

胸痛(それぞれ 0.7% [29 / 4089] および 0.6% [25 / 4090])

10

20

30

40

50

【表 8 4】

表 79. 全体および治療群別の、MedDRA 器官別大分類および基本語による、いずれかの治療群で $\geq 0.5\%$ の発生率で発生した、重度の治療中に発生する有害イベント(安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
基本語 ¹	n (%)	n (%)	n (%)
少なくとも1つの重度のTEAEの患者	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
感染症および寄生虫症	210 (5.1)	198 (4.8)	408 (5.0)
肺炎	62 (1.5)	61 (1.5)	123 (1.5)
敗血症	22 (0.5)	29 (0.7)	51 (0.6)
尿路感染症	13 (0.3)	20 (0.5)	33 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	117 (2.9)	100 (2.4)	217 (2.7)
変形性関節症	34 (0.8)	29 (0.7)	63 (0.8)
背部痛	21 (0.5)	16 (0.4)	37 (0.5)
呼吸器、胸部、および縦隔の障害	104 (2.5)	102 (2.5)	206 (2.5)
急性呼吸不全	20 (0.5)	20 (0.5)	40 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	18 (0.4)	21 (0.5)	39 (0.5)
心臓障害	98 (2.4)	143 (3.5)	241 (2.9)
不安定狭心症	12 (0.3)	24 (0.6)	36 (0.4)
狭心症	7 (0.2)	20 (0.5)	27 (0.3)
神経系障害	78 (1.9)	77 (1.9)	155 (1.9)
失神	12 (0.3)	19 (0.5)	31 (0.4)
腎臓および泌尿器の障害	77 (1.9)	58 (1.4)	135 (1.7)
急性腎傷害	29 (0.7)	24 (0.6)	53 (0.6)
一般的な障害および投与部位の状態	76 (1.9)	71 (1.7)	147 (1.8)
胸痛	29 (0.7)	25 (0.6)	54 (0.7)

10

20

30

略語: MedDRA=国際医薬用語集; TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注: TEAE は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。各患者について、同じ基本語の複数の TEAE が、各基本語内で 1 回だけカウントされた。TEAE は、AMR101 頻度の降順でリストされている。百分率は、安全性集団 (N) の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれなかった。

1 すべての有害イベントは、MedDRA バージョン 20.1 を使用してコード化された。

40

【0 6 4 1】

特に関心のある有害イベント

特に関心のある事前に指定された TEAE の概要は、全体および治療群別に表 8 0 に示されている。グルコース調節異常が、AMR101 群の患者の 15.2% (621 / 4089) およびプラセボ群の患者の 15.4% (630 / 4090) で発生した。出血関連障害が、AMR101 群の患者の 11.8% (482 / 4089) およびプラセボ群の患者の 9.9% (404 / 4090) で発生した。肝障害が、AMR101 群の患者の 5.4% (221 / 4089) およびプラセボ群の患者の 4.9% (201 / 4090) で発生した。

50

【表 8 5】

表 80. 全体的および治療群別の、特に関心のある、事前に指定された治療中に発生する有害イベントの概要(安全性集団)

	AMR101 (N=4089) n(%)	プラセボ (N=4090) n(%)	P 値 ⁴
肝障害 ¹	221 (5.4)	201 (4.9)	0.3180
出血関連障害 ²	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
胃腸出血	127 (3.1)	116 (2.8)	0.4747
中枢神経系出血	20 (0.5)	12 (0.3)	0.1619
他の出血	376 (9.2)	312 (7.6)	0.0108
グルコース調節異常 ³	621 (15.2)	630 (15.4)	0.8059

略語:AE=有害イベント;excl=除外;MedDRA=国際医薬用語集; SMQ=標準化 MedDRA クエリ;TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注:TEAE は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。各患者について、同じ基本語の複数の TEAE が、各基本語内で 1 回だけカウントされた。

- 肝障害は、肝障害 SMQ (MedDRA v20.0) によって特定された。
- 出血関連障害は、「消化管出血」、「中枢神経系出血および脳血管状態」、および「出血用語(検査室用語を除く)」の SMQ によって特定された。
- グルコース調節 AE は、治験薬概要書に定義されているグルコース調節障害のリスクに基づいて特定された。
- p 値は、フィッシャーの正確検定に基づいた。

【0 6 4 2】

出血性 TEAE の要約を表 8 1 に示す。出血性 TEAE の発生率は、プラセボ群よりも AMR 101 群で統計的に有意に高かった(それぞれ 11.8% [482 / 4089] 対 9.9% [404 / 4090]; $p = 0.0055$)。深刻な出血性 TEAE は、プラセボ群に対して AMR 101 群で有意になる傾向があった(それぞれ 2.7% [111 / 4089] 対 2.1% [85 / 4090]; $p = 0.0605$)。

【0 6 4 3】

注目すべきことに、裁定された出血性脳卒中の発生率は、プラセボ群よりも AMR 101 群で有意に高くはなかった。

【表 8 6】

表 81. 出血性の治療中に発生する有害イベントの要約(安全性集団)

	AMR101 (N=4089) n(%)	プラセボ (N=4090) n(%)	P 値 ¹
出血性 AE の発生率			
出血性 TEAE	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
深刻な出血性 TEAE	111 (2.7)	85 (2.1)	0.0605

略語:AE=有害イベント;MedDRA=国際医薬用語集;TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注:TEAE は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。百分率は、各治療群(N)内の安全性集団の患者数に基づくものとした。すべての AE は、MedDRA バージョン 20.1 を使用してコード化された。

- p 値は、フィッシャーの正確検定に基づいた。

10

20

30

40

50

【0644】

患者が死亡する直前の臨床イベントの収束により、個々の出血イベントと死亡との直接的な因果関係を常に判定できるとは限らない。死亡の近位で発生した出血関連の臨床イベント（すなわち、TEAE、SAE、または積極的に裁定された評価項目）（施設試験責任者、CEC、またはスポンサー医学評価による）が、表82に示されており、これは、AMR101群の23人（0.6%）の患者およびプラセボ群の34人（0.8%）の患者で発生し、治療群間に統計的に有意な差はなかった（ $p = 0.18$ ）。スポンサー医学評価では、AMR101群の20人（0.5%）の患者およびプラセボ群の23人（0.6%）の患者が、死亡に寄与した可能性のある出血イベントがあると分類され、治療群間で統計的に有意な差はなかった（ $p = 0.76$ ）。スポンサー医学評価ではまた、AMR101群の3人（0.1%）の患者およびプラセボ群の11人（0.3%）の患者が、死亡に寄与した可能性の低い出血イベントがあると分類された（ $p = 0.06$ ）。治験責任医師の評価によれば、これらの57人の死亡はいずれも、治験薬とは関連していなかった；治験責任医師の評価によれば、各治療群の1つの出血イベントが、治験薬に関連している可能性があるともみなされた。

10

【表87】

表 82. 死亡と関連する可能性がある出血イベントの要約(安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	P 値 ¹
	n(%)	n(%)	
死亡と関連する可能性がある任意の出血	23(0.6)	34(0.8)	0.18
致死性イベントに寄与する可能性のある出血	20(0.5)	23(0.6)	0.76
致死性イベントに寄与する可能性のない出血	3(0.1)	11(0.3)	0.06

20

注:出血イベントに関連する可能性のある致死性イベントのある患者の特定は、臨床有害イベントデータセットおよび臨床評価項目委員会(CEC)評価項目データベースの徹底的な検索、ならびに、関連データ/ソースドキュメントの包括的なスポンサー医療レビューを通じて行われた。

1 p 値は、フィッシャーの正確検定に基づいた。

【0645】

特に関心のあるTEAEとして事前に指定されていないが、心房細動および心房粗動も、上記の実施例7で説明したように、潜在的な安全信号として事後的に調査された。心房細動/粗動のTEAEおよびSAEの概要を、これらの心房性不整脈のすべての文書化された無作為化後の発生の包括的な編集として、24時間の入院を必要とする積極的に裁定された心房細動/粗動とともに表83に示す。評価項目基準を満たさない（すなわち、評価項目として積極的に裁定されていない）心房細動または粗動の発生は、重症度基準に従ってTEAEまたはSAEとしてカウントされた。

30

【0646】

臨床データベース内のAEデータセットにおいて報告された心房細動/粗動TEAEの発生率（すなわち、評価項目として積極的に裁定されなかった）は、プラセボ群よりもAMR101群で統計的に有意に高く（それぞれ7.7% [315 / 4089] 対5.9% [243 / 4090]； $p = 0.0016$ ）、一方、安全性データベースにおいて報告された心房細動/粗動SAEの発生率（すなわち、評価項目として積極的に裁定されておらず、重症度基準を満たしている）は、AMR101群とプラセボ群との間で類似していた（それぞれ0.6% [23 / 4089] および0.5% [22 / 4090]）。24時間の入院を必要とする積極的に裁定された心房細動/粗動の発生率も、プラセボ群よりもAMR101群で統計的に有意に高かった（それぞれ3.1% [127 / 4089] 対2.1% [84 / 4090]； $p = 0.0037$ ）。

40

50

【表 8 8】

表 83. 心房細動および心房粗動の概要 (ITT 集団)

	AMR101 (N=4089) n (%)	プラセボ (N=4090) n (%)	P 値
心房細動/粗動 AE ¹	315 (7.7)	243 (5.9)	0.0016
深刻な心房細動/粗動 AE ²	23 (0.6)	22 (0.5)	0.8827
≥24 時間の入院を必要とする積極的に裁定され た心房細動/粗動 ³	127 (3.1)	84 (2.1)	0.0037

略語: AE=有害イベント; ITT=治療対象; MedDRA=国際医薬用語集。

注: 百分率は、各治療群 (N) 内の ITT 集団の患者数に基づくものとした。すべての AE は、MedDRA バージョン 20.1 を使用してコード化された。心房細動/粗動 AE のカウントと、積極的に裁定された心房細動/粗動イベントのカウントは、相互に排他的である。

- 1 心房細動/粗動 AE を含む。p 値は、フィッシャーの正確検定に基づいた。
- 2 重傷度基準を満たす心房細動/粗動 AE のサブセットを含む。p 値は、フィッシャーの正確検定に基づいた。
- 3 臨床評価項目委員会による ≥24 時間の入院臨床イベントを必要とする積極的に裁定された心房細動/粗動を含む。p 値は、層別ログランク検定に基づくものとした。

10

20

【0 6 4 7】

関心のあるサブグループによる有害イベントの最も一般的なクラス

TEAE の最も一般的なクラス (すなわち、安全性集団全体の上位 6 つの SOC) について、関心のあるサブグループ (人種、性別、年齢、BMI、ベースラインエゼチミブ使用、CV リスクカテゴリ、および地理的領域) 別の TEAE の発生率を表 8 4 に要約する。すべてのサブグループにわたって、TEAE の全体的な発生率は、AMR101 群の TEAE の発生率がプラセボ群よりも > 5 % 高かったアジア太平洋地域のサブグループを除いて (それぞれ 76.9 % [100 / 130] 対 70.5 % [93 / 132])、AMR101 群とプラセボ群との間で類似していた。ただし、このサブグループは小さく (無作為化された患者の 3.2 %)、これらの差について結論を出すには不十分である可能性がある。

30

【0 6 4 8】

ベースラインでエゼチミブを服用している患者の中で、TEAE の発生率は、以下のクラスの TEAE について、プラセボ群よりも AMR101 群の方が低かった:

筋骨格系および結合組織障害 (それぞれ 41.2 % [108 / 262] 対 47.3 % [124 / 262])

GI 障害 (それぞれ 37.4 % [98 / 262] 対 46.2 % [121 / 262])

一般的な障害および投与部位の状態 (それぞれ 26.3 % [69 / 262] 対 34.4 % [90 / 262])

40

神経系障害 (それぞれ 23.7 % [62 / 262] 対 31.3 % [82 / 262])

呼吸器、胸部、および縦隔の障害 (それぞれ、27.5 % [72 / 262] 対 34.4 % [90 / 262])

【0 6 4 9】

BMI 25 ~ < 30 kg / m² サブグループでは、TEAE の発生率は、GI 障害についてプラセボ群よりも AMR101 群の方が低かった (それぞれ 30.8 % [440 / 1427] 対 36.1 % [511 / 1414])。アジア太平洋地域のサブグループでは、神経系障害について、TEAE の発生率は AMR101 群の方がプラセボ群よりも高かった (それぞれ 20.8 % [27 / 130] 対 15.2 % [20 / 132])。すべてのサブグループにわたって、TEAE の最も一般的なクラス (すなわち、安全性集団全体の

50

上位6つのSOC)の治療群間で>5%の差があるTEAEの他のクラスはなかった。

表84. 治療群(安全性集団)による、サブグループ別の治療中に発生する有害イベントの最も一般的なクラス(全体で上位6つ)の発生率

【表89】

治療群	サブグループ(N)	TEAEのクラス, n(%)									
		少なくとも1つのTEAEのある患者	感染症および寄生虫症	筋骨格系および結合組織障害	GI障害	一般的な障害および投与部位の状態	神経系障害	呼吸器、胸部、および視覚障害			
人種											
AMR101	白人(N=3691)	3019(81.8)	1670(45.2)	1343(36.4)	1235(33.5)	929(25.2)	911(24.7)	894(24.2)			
	非白人(N=398)	324(81.4)	152(38.2)	123(30.9)	115(28.9)	101(25.4)	93(23.4)	95(23.9)			
ブラセボ	白人(N=3688)	3006(81.5)	1624(44.0)	1282(34.8)	1307(35.4)	891(24.2)	891(24.2)	863(23.4)			
	非白人(N=401)	320(79.8)	150(37.4)	124(30.9)	130(32.4)	88(21.9)	81(20.2)	83(20.7)			
性別											
AMR101	男性(N=2927)	2414(82.5)	1254(42.8)	1029(35.2)	905(30.9)	734(25.1)	683(23.3)	717(24.5)			
	女性(N=1162)	929(79.9)	568(48.9)	437(37.6)	445(38.3)	296(25.5)	321(27.6)	272(23.4)			
ブラセボ	男性(N=2895)	2359(81.5)	1192(41.2)	947(32.7)	973(33.6)	674(23.3)	676(23.4)	641(22.1)			
	女性(N=1195)	967(80.9)	582(48.7)	457(38.4)	464(38.8)	305(25.5)	296(24.8)	305(25.5)			
年齢											
AMR101	<65歳(N=2232)	1725(77.3)	883(39.6)	700(31.4)	622(27.9)	483(21.6)	453(20.3)	422(18.9)			
	≥65歳(N=1857)	1618(87.1)	939(50.6)	766(41.2)	728(39.2)	547(29.5)	551(27.7)	567(30.5)			
ブラセボ	<65歳(N=2184)	1686(77.2)	865(39.6)	671(30.7)	668(30.6)	468(21.4)	453(20.7)	426(19.5)			
	≥65歳(N=1906)	1640(86.0)	909(47.7)	735(38.6)	769(40.3)	511(26.8)	519(27.2)	520(27.3)			
BMI											
AMR101	<25kg/m ² (N=320)	258(80.6)	124(38.8)	86(26.9)	108(33.8)	74(23.1)	73(22.8)	68(21.3)			
	≥25~<30kg/m ² (N=1427)	1163(81.5)	579(40.6)	477(33.4)	440(30.8)	343(24.0)	337(23.6)	324(22.7)			
	≥30kg/m ² (N=2331)	1918(82.3)	1119(48.0)	903(38.7)	800(34.3)	613(26.3)	594(25.5)	597(25.6)			
ブラセボ	<25kg/m ² (N=296)	228(77.3)	114(38.6)	82(27.8)	109(36.9)	69(23.4)	67(22.7)	53(18.0)			
	≥25~<30kg/m ² (N=1414)	1150(81.3)	581(41.1)	461(32.6)	511(36.1)	334(23.6)	325(23.0)	315(22.3)			
	≥30kg/m ² (N=2362)	1945(82.3)	1077(45.6)	861(36.5)	817(34.6)	574(24.3)	579(24.5)	577(24.4)			
ペンスライン/エゼチミブ使用											
AMR101	エゼチミブ(N=262)	241(92.0)	134(51.1)	108(41.2)	98(37.4)	69(26.3)	62(23.7)	72(27.5)			
	エゼチミブなし(N=3827)	3102(81.1)	1688(44.1)	1358(35.5)	1252(32.7)	961(25.1)	942(24.6)	917(24.0)			
ブラセボ	エゼチミブ(N=262)	236(90.1)	137(52.3)	124(47.3)	121(46.2)	90(34.4)	82(31.3)	90(34.4)			
	エゼチミブなし(N=3828)	3090(80.7)	1637(42.8)	1282(33.5)	1316(34.4)	889(23.2)	890(23.2)	856(22.4)			
CVリスクカテゴリー											
AMR101	リスクカテゴリー1(N=2892)	2360(81.6)	1210(41.8)	972(33.6)	905(31.3)	732(25.3)	676(23.4)	676(23.4)			
	リスクカテゴリー2(N=1197)	983(82.1)	612(51.1)	494(41.3)	445(37.2)	298(24.9)	328(27.4)	313(26.1)			
ブラセボ	リスクカテゴリー1(N=2893)	2350(81.2)	1193(41.2)	936(32.4)	968(33.5)	713(24.6)	634(21.9)	659(22.8)			
	リスクカテゴリー2(N=1197)	976(81.5)	581(48.5)	470(39.3)	469(39.2)	286(22.2)	338(28.2)	287(24.0)			
地域											
AMR101	西洋(N=2906)	2631(90.5)	1573(54.1)	1348(46.4)	1201(41.3)	936(32.2)	871(30.0)	898(30.9)			
	東ヨーロッパ(N=1053)	612(58.1)	217(20.6)	NA	125(11.9)	NA	NA	NA			
	アジア太平洋(N=130)	100(76.9)	32(24.6)	23(17.7)	24(18.5)	29(22.3)	27(20.8)	23(17.7)			
ブラセボ	西洋(N=2905)	2619(90.2)	1540(53.0)	1287(44.3)	1273(43.8)	885(30.5)	852(29.3)	854(29.4)			
	東ヨーロッパ(N=1053)	614(58.3)	205(19.5)	NA	137(13.0)	NA	NA	NA			
	アジア太平洋(N=132)	93(70.5)	29(22.0)	24(18.2)	27(20.5)	27(20.5)	20(15.2)	18(13.6)			

略語: BMI=体格指数; CV=心血管; GI=胃腸; NA=該当なし(すなわち、このクラスのTEAE[基本語用語]の発生率が3%未満である); TEAE=治療中に発生する有害イベントの出現。
 注: TEAEは、試験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後30日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。各患者について、同じ基本語の複数のTEAEが、各基本語内で1回だけカウントされた。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づくとした。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれなかった。

【0650】

死亡、他の深刻な有害イベント、および他の有意な有害イベント

死亡: 深刻なTEAEは、AMR101群とブラセボ群とで同様の発生率で死亡をもたらした(それぞれ2.3% [94/4089] および2.5% [102/4090])。死につながる深刻なTEAEと死そのものとは、別個のイベントとして記録されることに留意されたい。

【0651】

CEC 裁定死 (CV 死、非 CV 死、未決定の死亡、および総死亡率を含む) の要約が表 85 に提示される。研究中に合計 584 / 8179 (7.1%) の CEC 裁定死があった: AMR101 群で 274 / 4089 (6.7%) およびプラセボ群で 310 / 4090 (7.6%)。これらのうち、合計 318 / 8179 (3.9%) の CV 死亡があり (原因不明の死亡を除く): AMR101 群で 138 / 4089 (3.4%) およびプラセボ群で 180 / 4090 (4.4%); 合計 197 / 8179 (2.4%) の非 CV 死があった: AMR101 群で 100 / 4089 (2.4%) およびプラセボ群で 97 / 4090 (2.4%)。

【表 90】

10

表 85. CEC 裁定死の要約 (CV 死、非 CV 死、未決定の死亡、および総死亡率を含む) (安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
死亡の要約 ¹ 、n(%)			
総死亡率	274(6.7)	310(7.6)	584(7.1)
CV 死(原因未決定の死亡を除く)	138(3.4)	180(4.4)	318(3.9)
非 CV 死	100(2.4)	97(2.4)	197(2.4)
原因未決定の死亡	36(0.9)	33(0.8)	69(0.8)

略語: CV=心血管。

注: CV 評価項目の主要有効性分析については、CV 死(原因未決定の死亡を除く)および原因未決定の死亡を「CV 死」として組み合わせた。

20

【0652】

2018年5月31日(研究終了日)までの既知のバイタルステータスデータを利用し、2018年9月6日(データベースロック)の時点で評価したものとして、総死亡率は、AMR101 群およびプラセボでそれぞれ 7.3% (298 / 4089) および 8.3% (339 / 4090) であった。

【0653】

他の深刻な有害イベント

いずれかの治療群で 0.5% の発生率で発生した SAE の要約を、MedDRA SOC および PT によって、全体および治療群別に、表 86 に示す。積極的に裁定された評価項目イベントは、SAE として安全データベースに報告されないことに留意されたい。全体として、AMR101 群およびプラセボ群の患者のそれぞれ 30.6% (1252 / 4089) および 30.7% (1254 / 4090) が少なくとも 1 つの SAE を経験し、最も一般的なクラスの SAE は感染症および寄生虫症であった (それぞれ 8.1% [332 / 4089] および 7.6% [309 / 4090])。

30

【0654】

感染症および寄生虫症に加えて、AMR101 群で最も一般的なクラスの SAE と、プラセボ群での対応する発生率は以下のとおりであった:

良性、悪性、および不特定の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (それぞれ 5.4% [222 / 4089] および 5.1% [208 / 4090])

40

心臓障害 (それぞれ 4.7% [192 / 4089] および 5.5% [224 / 4090])

GI 障害 (それぞれ 4.7% [191 / 4089] および 4.3% [176 / 4090])

筋骨格系および結合組織障害 (それぞれ 4.6% [188 / 4089] および 4.0% [165 / 4090])

【0655】

SAE のクラスおよび個々の SAE の発生率は、AMR101 群とプラセボ群との間で類似していた。両方の治療群で最も頻繁な SAE は肺炎であり、AMR101 群とプラセ

50

ボ群とで同様の発生率であった（それぞれ 2.6% [105 / 4089] および 2.9% [118 / 4090]）。肺炎に加えて、AMR101 群で最も頻繁な個々の SAE は、プラセボ群での対応する発生率と併せて、以下のとおりであった：

変形性関節症（それぞれ 2.0% [81 / 4089] および 1.8% [73 / 4090]）

胸痛（それぞれ 1.6% [66 / 4089] および 1.6% [66 / 4090]）

非心臓性胸痛（それぞれ 1.2% [49 / 4089] および 1.3% [52 / 4090]）

狭心症（それぞれ 1.2% [48 / 4089] および 1.2% [48 / 4090]）

急性腎傷害（それぞれ 1.1% [47 / 4089] および 0.8% [34 / 4090]）

【0656】

AMR101 群の患者の > 1% において他の個々の SAE は発生しなかった。注目すべきことに、深刻な GI 出血の発生率は、AMR101 群とプラセボ群との間で類似しており（それぞれ 0.6% [26 / 4089] および 0.5% [20 / 4090]）、深刻な貧血の発生率も同様であった（それぞれ 0.5% [22 / 4089] および 0.5% [20 / 4090]）。

20

30

40

50

【表 9 1 - 1】

表 86. 全体および治療群別の、MedDRA 器官別大分類および基本語による、いずれかの治療群で $\geq 0.5\%$ の発生率で発生した、深刻な有害イベント(安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
基本語 ¹	n (%)	n (%)	n (%)
少なくとも1つの深刻な TEAE のある患者	1252 (30.6)	1254 (30.7)	2506 (30.6)
感染症および寄生虫症	332 (8.1)	309 (7.6)	641 (7.8)
肺炎	105 (2.6)	118 (2.9)	223 (2.7)
蜂巣炎	36 (0.9)	28 (0.7)	64 (0.8)
敗血症	25 (0.6)	31 (0.8)	56 (0.7)
尿路感染症	25 (0.6)	22 (0.5)	47 (0.6)
良性、悪性、および不特定の新生物(嚢胞および ポリープを含む)	222 (5.4)	208 (5.1)	430 (5.3)
前立腺がん	26 (0.6)	26 (0.6)	52 (0.6)
心臓障害	192 (4.7)	224 (5.5)	416 (5.1)
狭心症	48 (1.2)	48 (1.2)	96 (1.2)
不安定狭心症	41 (1.0)	53 (1.3)	94 (1.1)
心房細動	21 (0.5)	17 (0.4)	38 (0.5)
うっ血性心不全	19 (0.5)	13 (0.3)	32 (0.4)
胃腸障害	191 (4.7)	176 (4.3)	367 (4.5)
胃腸出血	26 (0.6)	20 (0.5)	46 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	188 (4.6)	165 (4.0)	353 (4.3)
変形性関節症	81 (2.0)	73 (1.8)	154 (1.9)
呼吸器、胸部、および縦隔の障害	143 (3.5)	141 (3.4)	284 (3.5)
慢性閉塞性肺疾患	33 (0.8)	34 (0.8)	67 (0.8)
急性呼吸不全	19 (0.5)	18 (0.4)	37 (0.5)
肺塞栓症	14 (0.3)	22 (0.5)	36 (0.4)
一般的な障害および投与部位の状態	139 (3.4)	153 (3.7)	292 (3.6)
胸痛	66 (1.6)	66 (1.6)	132 (1.6)
非心臓性胸痛	49 (1.2)	52 (1.3)	101 (1.2)
腎臓および泌尿器の障害	120 (2.9)	100 (2.4)	220 (2.7)
急性腎傷害	47 (1.1)	34 (0.8)	81 (1.0)
神経系障害	104 (2.5)	100 (2.4)	204 (2.5)
失神	28 (0.7)	31 (0.8)	59 (0.7)
血液およびリンパ系の障害	39 (1.0)	35 (0.9)	74 (0.9)
貧血	22 (0.5)	20 (0.5)	42 (0.5)

10

20

30

40

50

【表 9 1 - 2】

略語:incl=含む;MedDRA=国際医薬用語集;TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注:TEAEは、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後30日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。各患者について、同じ基本語の複数のTEAEが、各基本語内で1回だけカウントされた。TEAEは、AMR101頻度の降順でリストされている。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれなかった。

1 すべての有害イベントは、MedDRAバージョン20.1を使用してコード化された。

10

【0657】

いずれかの治療群で>0.1%の発生率で発生した深刻な出血性TEAEの要約を、カテゴリおよびPTによって、全体および治療群別に、表87に示す。深刻な中枢神経系(CNS)出血および深刻なGI出血の発生率は、AMR101群とプラセボ群との間で類似していた。

【表 9 2】

表 87. 全体および治療群別の、カテゴリおよび基本語による、いずれかの治療群で>0.1%の発生率で発生した、深刻な出血性有害イベント(安全性集団)

カテゴリ	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
基本語 ¹	n(%)	n(%)	n(%)
任意の深刻な出血性TEAEの患者	111(2.7)	85(2.1)	196(2.4)
深刻なCNS出血のある患者	14(0.3)	10(0.2)	24(0.3)
硬膜下血腫	9(0.2)	5(0.1)	14(0.2)
深刻なGI出血のある患者	62(1.5)	47(1.1)	109(1.3)
GI出血	26(0.6)	20(0.5)	46(0.6)
直腸出血	10(0.2)	6(0.1)	16(0.2)
深刻な他の出血のある患者	41(1.0)	30(0.7)	71(0.9)
血尿	8(0.2)	4(0.1)	12(0.1)
鼻血	7(0.2)	4(0.1)	11(0.1)

20

30

略語:CNS=中枢神経系;GI=胃腸;MedDRA=国際医薬用語集;TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注:TEAEは、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後30日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。各患者について、同じ基本語の複数のTEAEが、各基本語内で1回だけカウントされた。TEAEは、AMR101頻度の降順でリストされている。百分率は、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれなかった。

40

1 すべての有害イベントは、MedDRAバージョン20.1を使用してコード化された。

【0658】

全体として、AMR101群およびプラセボ群の患者のそれぞれ0.2%(8/4089)と0.1%(5/4090)が、少なくとも可能性として治験薬に関連するものとして特徴付けられた(すなわち、治験薬関連)少なくとも1つのSAEを経験した。

【0659】

治験薬の中止につながる有害イベント

全体として、AMR101群およびプラセボ群の患者のそれぞれ7.9%(321/4089)および8.2%(335/4090)は、治験薬の中止につながる少なくとも1

50

つの T E A E を経験し、治験薬の中止につながる最も一般的なクラスの T E A E は G I 障害であった（それぞれ 3.6% [146 / 4089] および 3.9% [160 / 4090]）。

【 0 6 6 0 】

A M R 1 0 1 群の患者の > 0.5% の治験薬の中止につながる T E A E は、下痢（1.1% [47 / 4089] 対プラセボ群の 1.9% [76 / 4090]）および吐き気（0.6% [23 / 4089] 対プラセボ群の 0.4% [18 / 4090]）のみであった。治験薬の中止につながる他のすべての T E A E は、いずれかの治療群の患者の < 0.5% で経験された。

【 0 6 6 1 】

いずれかの治療群で 0.1% の発生率で発生した、治験薬の中止につながるすべての治験薬関連 T E A E の要約を、M e d D R A S O C および P T によって、全体および治療群別に、表 8 8 に示す。全体として、A M R 1 0 1 およびプラセボ群の患者のそれぞれ 3.4%（139 / 4089）および 4.0%（164 / 4090）が、治験責任医師によって少なくとも可能性として治験薬に関連するもの（すなわち、治験薬関連）として特徴付けられた、治験薬の中止につながる少なくとも 1 つの T E A E を経験した。いずれかの治療群で患者の > 0.5% において治験薬の中止につながる治験薬関連 T E A E は下痢であり、A M R 1 0 1 群の発生率はプラセボ群よりも低かった（それぞれ 1.0% [41 / 4089] および 1.6% [66 / 4090]）。

10

20

30

40

50

【表 9 3 - 1】

表 88. 全体および治療群別の、MedDRA 器官別大分類および基本語による、いずれかの治療群で $\geq 0.1\%$ の発生率で発生した、治験薬の中止につながる治験薬関連の治療中に発生する有害イベント(安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)	全体 (N=8179)
基本語 ¹	n (%)	n (%)	n (%)
治験薬の中止につながる少なくとも1つの治験薬 関連 TEAE の患者	139 (3.4)	164 (4.0)	303 (3.7)
胃腸障害	97 (2.4)	121 (3.0)	218 (2.7)
下痢	41 (1.0)	66 (1.6)	107 (1.3)
吐き気	16 (0.4)	11 (0.3)	27 (0.3)
腹部不快感	6 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.1)
鼓腸	6 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.1)
胃食道逆流症	5 (0.1)	3 (0.1)	8 (0.1)
上腹部痛	4 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)
消化不良	4 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)
便秘	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)
胃障害	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)
げっぷ	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
嘔吐	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
腹部膨満	3 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.1)
腹痛	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)
異常便	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.0)
皮膚および皮下障害	16 (0.4)	15 (0.4)	31 (0.4)
発疹	3 (0.1)	8 (0.2)	11 (0.1)
一般化されたかゆみ	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
皮膚異臭	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
掻痒	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	13 (0.3)	10 (0.2)	23 (0.3)
関節痛	7 (0.2)	2 (0.0)	9 (0.1)
関節炎	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
筋肉のけいれん	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.0)
免疫系障害	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)
過敏症	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)

10

20

30

40

50

【表 9 3 - 2】

略語:MedDRA=国際医薬用語集;TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注:TEAE は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。各患者について、同じ基本語の複数の TEAE が、各基本語内で 1 回だけカウントされた。TEAE は、AMR101 頻度の降順でリストされている。百分率は、安全性集団 (N)の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれなかった。

治験薬関連 TEAE には、関連、おそらく関連、または関連の可能性ありとして特徴付けられるものが含まれる。

1 すべての有害イベントは、MedDRA バージョン 20.1 を使用してコード化された。

10

【0662】

臨床検査評価

血液学：出血および貧血が、オメガ 3 脂肪酸を摂取している患者によって以前に報告されている。ヘモグロビンおよび血小板計数の経時的な平均 (SD) ベースライン値およびベースラインからの変化の要約を、治療群別に表 8 9 に示す。経時的な中央値ヘモグロビンおよび血小板計数のプロットを、それぞれ図 7 9 ~ 図 8 0 に示す。

【0663】

ヘモグロビンのベースラインからの小さな平均変化が、AMR101 群およびプラセボ群のベースライン後の各時点で観察され、群間に顕著な差は見られなかった。AMR101 群では、ベースラインからの最大の平均変化 -4.1 g/L が来院 9 で観察され、その時点で 8 人の患者のみがデータを有していた；来院 9 を除いて、ベースラインからの最大の平均変化は、最終来院で -1.1 g/L であった。

20

【0664】

血小板数に関しては、ベースラインから各ベースライン後時点までの連続した平均低減が AMR101 群とプラセボ群の両方で観察され、平均低減は来院 9 を例外として各時点でプラセボ群よりも AMR101 群でわずかに少なかった。AMR101 群では、ベースラインからの最大の平均低減 $32.9 \times 10^9 / \text{L}$ が来院 9 で観察され、データを利用できるのは 8 人の患者のみであった；来院 9 を除くと、ベースラインからの最大の平均低減は来院 8 における $18.5 \times 10^9 / \text{L}$ であった。

30

40

50

【表 9 4】

表 89. 研究中のヘモグロビンおよび血小板計数の経時的な平均(SD)ベースライン値およびベースラインからの変化の要約、治療群別(安全性集団)

パラメータ	AMR101 (N=4089)		プラセボ (N=4090)	
	n	平均値(SD)	n	平均値(SD)
ヘモグロビン(g/L)				
ベースライン(来院2)	4080	141.16(14.270)	4085	141.73(14.219)
ベースラインから以下への変化:				
来院3	3812	0.17(8.170)	3838	-0.61(8.346)
来院4	3609	0.85(9.507)	3549	-0.55(9.614)
来院5	3264	1.39(10.609)	3190	-0.74(10.463)
来院6	2820	0.92(10.775)	2740	-1.97(11.366)
来院7	2405	0.64(11.161)	2311	-2.69(11.887)
来院8	1355	-0.33(12.309)	1274	-3.45(12.591)
来院9	8	-4.13(16.522)	3	-5.67(8.622)
最後の来院	3960	-1.12(12.326)	3963	-3.88(12.727)
血小板計数($\times 10^9/L$)				
ベースライン(来院2)	4075	243.01(66.094)	4075	241.51(64.636)
ベースラインから以下への変化:				
来院3	3780	-2.36(42.661)	3807	-5.69(44.001)
来院4	3578	-4.85(41.965)	3512	-6.62(43.820)
来院5	3240	-10.50(45.440)	3164	-13.73(45.157)
来院6	2802	-13.68(44.121)	2718	-17.29(46.312)
来院7	2390	-17.30(45.665)	2288	-21.94(46.669)
来院8	1347	-18.54(47.493)	1264	-22.21(50.418)
来院9	8	-32.88(42.273)	3	-16.67(24.214)
最後の来院	3951	-5.52(51.553)	3952	-10.84(52.235)

略語:SD=標準偏差。

【0665】

肝機能検査:ALTおよびASTの経時的な平均(SD)ベースライン値およびベースラインからの変化の要約を、治療群別に表90に示す。中央値ALTおよびASTの経時的なプロットをそれぞれ図81~図82に示す。

10

20

30

40

50

【表 9 5】

表 90. 研究中の AST および ALT の経時的な平均 (SD) ベースライン値およびベースラインからの変化の要約、治療群別 (安全性集団)

パラメータ	AMR101 (N=4089)		プラセボ (N=4090)	
	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)
ALT (U/L)				
ベースライン (来院 2)	4085	27.72 (13.730)	4088	28.64 (21.080)
ベースラインから以下への変化:				
来院 3	3853	0.39 (11.963)	3861	-1.27 (19.833)
来院 4	3665	-0.28 (13.371)	3607	-1.69 (21.558)
来院 5	3330	-1.27 (19.522)	3240	-3.37 (23.165)
来院 6	2869	-1.66 (18.890)	2775	-2.77 (22.577)
来院 7	2444	-2.80 (15.272)	2345	-4.29 (17.995)
来院 8	1368	-3.42 (15.494)	1290	-4.18 (16.217)
来院 9	8	-1.25 (10.938)	3	-8.33 (13.577)
最後の来院	3968	-2.33 (17.416)	3970	-3.47 (24.834)
AST (U/L)				
ベースライン (来院 2)	4084	24.47 (9.564)	4086	24.76 (11.641)
ベースラインから以下への変化:				
来院 3	3819	0.24 (8.895)	3809	-0.59 (11.179)
来院 4	3639	0.03 (9.940)	3574	-0.46 (13.161)
来院 5	3296	-0.83 (11.518)	3202	-1.38 (21.361)
来院 6	2842	-1.10 (13.081)	2746	-1.26 (23.793)
来院 7	2416	-1.56 (11.888)	2328	-2.16 (11.374)
来院 8	1357	-1.66 (11.164)	1278	-1.32 (15.565)
来院 9	8	0.25 (8.812)	3	-3.00 (3.606)
最後の来院	3965	-1.25 (12.925)	3965	-1.01 (22.231)

略語: ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; SD=標準偏差。

【0666】

他の臨床化学: アルブミン、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、BUN、塩化物、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、グルコース、カルシウム、カリウム、タンパク質、ナトリウム、またはウレート (尿酸) を含む他の臨床化学パラメータのレビューでは、AMR101 群のベースラインからの顕著な変化または任意のパラメータのプラセボからの差は明らかにならなかった。来院 9 で利用可能な臨床化学データを有していたのは 11 人の患者だけであり、したがって、この時点での平均変化は、特に多数の患者がデータを有していた他の時点での変化と比較できないことに留意されたい。注目すべきことに、研究期間にわたる HbA1c の顕著な増大は観察されなかった。

【0667】

個々の患者の変化

血液学: AMR101 群の PCS 血液学値を有する患者の割合は、好塩基球 PCS が > 1% と高いことを除いて、プラセボ群の患者よりも低いかまたは類似していた (それぞれ 47.0% 対 41.4%)。

【0668】

肝機能検査: 治療群別の、治療中に発生する肝機能検査の上昇の要約を表 91 に示す。

示されているように、AMR101群の肝機能検査の治療中に発生する増大を有する患者の割合は、総ビリルビンが $>ULN$ であることを除いて、プラセボ群の患者よりも低いかまたは類似していた（それぞれ7.5%対2.7%）。ALTおよびASTの増大は、一般的に総ビリルビンの増大とは関連していなかった。

【0669】

ALTまたはASTのピーク値対総ビリルビンのピーク値の分布のプロットを図83に示す。右上の象限（ALTまたはASTの $>3 \times ULN$ および総ビリルビンの $>2 \times ULN$ ）には、Hyの法則を満たしている可能性のある患者、または薬物誘発性の肝傷害の可能性のある患者が含まれる。

【0670】

各治療群の1人の患者で、ALTまたはASTの $3 \times ULN$ の増大および総ビリルビンの $2 \times ULN$ の増大が報告された。AMR101群の1人の患者で、ALTまたはASTの $3 \times ULN$ の増大、総ビリルビンの $2 \times ULN$ の増大、およびアルカリホスファターゼの $2 \times ULN$ の低減が報告された。

10

20

30

40

50

【表 9 6】

表 91. 治療群別の治療中に発生する肝機能検査の上昇(安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)
ベースライン後の任意の来院時の統計、n(%)		
ALT	3977	3978
>3×ULN	44 (1.1)	57 (1.4)
>ULN	1308 (32.9)	1206 (30.3)
AST	3975	3975
>3×ULN	36 (0.9)	40 (1.0)
>ULN	932 (23.4)	894 (22.5)
総ビリルビン	3977	3978
>2×ULN	21 (0.5)	7 (0.2)
>ULN	297 (7.5)	106 (2.7)
ALP	3977	3978
>2×ULN	18 (0.5)	30 (0.8)
>ULN	308 (7.7)	494 (12.4)
ALT+総ビリルビン	3977	3978
PCS 高>3×ULN(ALT)および>2×ULN(総ビリルビン) ¹	1 (0.0)	1 (0.0)
AST+総ビリルビン	3975	3975
PCS 高>3×ULN(AST)および>2×ULN(総ビリルビン) ¹	1 (0.0)	1 (0.0)
ALT および AST	3975	3975
ALT または AST>3×ULN	61 (1.5)	71 (1.8)
ALT、AST、および総ビリルビン	3975	3975
ALT または AST>3×ULN および総ビリルビン>2×ULN ¹	1 (0.0)	1 (0.0)
ALT、AST、総ビリルビン、および ALP	3975	3975
ALT または AST>3×ULN、総ビリルビン>2×ULN、および ALP≤2×ULN ¹	1 (0.0)	0 (0.0)

10

20

30

略語:ALP=アルカリホスファターゼ;ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ;AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ;PCS=潜在的に臨床的に重要;ULN=正常上限。

注:上記の肝毒性分析を通じて、薬物性肝傷害の可能性を調査した。百分率は、参照された検査室試験(n)のベースライン後の任意の来院(または最後の来院)における、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者数に基づくものとした。カテゴリは相互に排他的ではない。

1 これらの各行には、治療群ごとに同じ患者が表示される。

【0 6 7 1】

個々の臨床的に重要な異常：治験責任医師が臨床的に重要であるとみなした、治療中に発生する検査室の異常は、T E A Eとして報告されるものであった。個々の血液学または臨床化学T E A Eは、A M R 1 0 1治療を受けた患者の発生率：2：3%で発生しなかった。T E A Eとして報告されたすべての個々の血液学的異常は低い(<1%)発生率で発生した。

40

【0 6 7 2】

患者集団で予測されるように、全体として最も頻繁に報告された臨床化学T E A Eは、最も一般的には以下を含むグルコース異常であり、プラセボ群に対してA M R 1 0 1群では同様またはより低い発生率であった：

血糖値の増大(それぞれ2.6% [105 / 4089] および2.9% [120 / 4090])

50

高血糖（それぞれ 1.7% [71 / 4089] および 2.3% [93 / 4090]）

低血糖（それぞれ 1.5% [60 / 4089] および 1.4% [58 / 4090]）

【0673】

A M R 1 0 1 治療を受けた患者の中で > 1% ただし < 3% の発生率で発生した T E A E がと報告された他の臨床化学異常には、血中クレアチンホスホキナーゼの増大、H b A 1 c の増大、および低カリウム血症が含まれていた。

【0674】

T E A E として報告されたほとんどの臨床検査異常は、治験責任医師によって治験薬とは無関係であると評価された。すべての個別の治験薬関連の血液学および臨床化学 T E A E は、A M R 1 0 1 群で < 0.2% の発生率で発生した。

10

【0675】

心電図、バイタルサイン、身体所見、および安全性に関連する他の観察

選択された E C G パラメータの経時的な平均 (S D) ベースライン値およびベースラインからの変化の要約を、治療群別に表 9 2 に示す。すべての E C G はまた、研究の任意の時点で無症候性 M i を検出するために C E C によってレビューされた。無症候性 M i は、A M R 1 0 1 群の患者の 0.7% (27 / 4089) およびプラセボ群の患者の 0.7% (29 / 4090) で検出された (p = 0.7590)。

20

30

40

50

【表 9 7】

表 92. 研究中の選択された ECG パラメータの経時的な平均(SD)ベースライン値およびベースラインからの変化の要約、治療群別(安全性集団)

パラメータ 時点	AMR101 (N=4089)		プラセボ (N=4090)	
	n	平均値(SD)	n	平均値(SD)
心拍数(回/分)				
ベースライン(来院 2)	4085	66.6(10.97)	4084	66.7(11.58)
ベースラインから以下への変化:				
来院 4	3679	1.2(9.33)	3628	1.2(9.41)
来院 5	3363	1.7(10.15)	3268	1.7(10.41)
来院 6	2892	1.6(10.76)	2791	1.6(10.76)
来院 7	2461	1.8(11.36)	2357	1.5(10.89)
来院 8	1387	1.4(10.80)	1308	1.5(11.49)
来院 9	7	7.6(8.00)	3	2.0(5.00)
最後の来院	3825	2.1(11.55)	3791	2.0(11.75)
PR 間隔(ミリ秒)				
ベースライン(来院 2)	3925	172.2(30.85)	3906	173.0(30.95)
ベースラインから以下への変化:				
来院 4	3465	-0.3(24.37)	3404	0.0(21.10)
来院 5	3149	0.4(21.77)	3060	1.9(26.41)
来院 6	2667	0.8(25.09)	2599	0.8(25.14)
来院 7	2246	1.4(22.54)	2178	2.0(25.29)
来院 8	1253	2.2(31.33)	1200	4.5(35.35)
来院 9	5	-21.2(27.66)	1	-7.0(NA)
最後の来院	3636	1.7(26.03)	3600	2.4(29.88)
QTc 間隔(ミリ秒)				
ベースライン(来院 2)	4085	422.4(30.79)	4082	422.7(32.45)
ベースラインから以下への変化:				
来院 4	3675	1.8(27.56)	3627	3.1(28.83)
来院 5	3364	2.8(29.61)	3262	5.5(29.35)
来院 6	2892	3.7(29.96)	2788	6.1(30.78)
来院 7	2457	5.0(32.01)	2354	7.0(32.34)
来院 8	1380	6.6(32.43)	1298	8.2(34.77)
最後の来院	3812	5.0(32.97)	3773	6.6(33.90)

略語: ECG=心電図; NA=該当なし; SD=標準偏差。

10

20

30

40

【0 6 7 6】

研究中の任意の時点での P C S E C G 所見のある患者の割合が、治療群別に表 9 3 にまとめられている。

50

【表 9 8】

表 93. 治療群別の、研究中の任意の時点における臨床的に有意な心電図所見を示す可能性のある患者の割合(安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)
ベースライン後の来院時の 12 リード ECG 結果、n (%)		
PR 間隔(ミリ秒)	3683	3661
<120 ミリ秒	261 (7.1)	224 (6.1)
>120 ミリ秒およびベースラインからの>20 ミリ秒の増大	913 (24.8)	938 (25.6)
QRS 間隔(ミリ秒)	3834	3802
>110 ミリ秒	1124 (29.3)	1034 (27.2)
QTc 間隔(ミリ秒)	3823	3785
>500 ミリ秒	208 (5.4)	245 (6.5)

略語: ECG=心電図; PCS=潜在的に臨床的に重要。

注: 治療中に発生する PCS 値は、指定された基準を満たすベースライン後の任意の値であった。百分率は、参照された ECG 試験(n)のベースライン後の任意の来院(または最後の来院)における、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者数に基づくものとした。

10

【0 6 7 7】

表 9 4 に要約されているように、治験責任医師によって臨床的に重要であるとみなされた心電図異常は T E A E として報告された (C V イベントとして積極的に裁定されたイベント [または臨床的に重要な E C G 異常] を除く) 。示されているように、個々の E C G T E A E の発生率は各治療群で低く (< 0 . 5 %) 、 A M R 1 0 1 群の個々の E C G T E A E の発生率はプラセボ群よりも低いか、または類似している。プラセボ群の 1 人の患者 (E C G T 波異常) を除いて、すべての E C G T E A E は非深刻であった。

20

30

40

50

【表 9 9】

表 94. 治療群別の、治療中に発生する有害イベントとして報告された ECG 異常 (安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)
基本語 ¹	n (%)	n (%)
心電図 QT の延長	10 (0.2)	15 (0.4)
心電図異常	10 (0.2)	7 (0.2)
心電図 T 波反転	7 (0.2)	6 (0.1)
心電図 T 波異常	6 (0.1)	10 (0.2)
心電図 ST セグメント異常	6 (0.1)	4 (0.1)
心電図 ST 低下	4 (0.1)	1 (0.0)
心電図変化	3 (0.1)	2 (0.0)
心電図 ST-T セグメント異常	2 (0.0)	1 (0.0)
心筋虚血の ECG 兆候	2 (0.0)	2 (0.0)
心電図 QRS 群異常	2 (0.0)	0 (0.0)
心電図 ST-T 変化	1 (0.0)	3 (0.1)
心電図 Q 波異常	1 (0.0)	1 (0.0)
運動負荷心電図異常	1 (0.0)	0 (0.0)
心電図 T 波振幅低減	0 (0.0)	2 (0.0)
心電図 PR 延長	0 (0.0)	1 (0.0)
心電図 T 波正常	0 (0.0)	1 (0.0)

略語: ECG=心電図; MedDRA=国際医薬用語集; TEAE=治療中に発生する有害イベント。

注: TEAE は、治験薬の調剤日以降、および研究の完了または中止後 30 日以内に最初に発生するか、または重症度が悪化するイベントとして定義された。各患者について、同じ基本語の複数の TEAE が、各基本語内で 1 回だけカウントされた。TEAE は、AMR101 頻度の降順でリストされている。百分率は、安全性集団 (N) の各治療群に無作為化された患者の数に基づくものとした。臨床評価項目として明確に判定されたイベントは含まれなかった。

1 すべての有害イベントは、MedDRA バージョン 20.1 を使用してコード化された。

【0 6 7 8】

バイタルサイン: 選択したバイタルサインパラメータの平均 (SD) ベースライン値およびベースラインからの変化を、治療群別に表 9 5 に要約する。

10

20

30

40

50

【表 100】

表 95:治療群別の選択されたバイタルサインパラメータのベースラインからの平均(SD)変化(安全性集団)

パラメータ 時点	AMR101 (N=4089)		プラセボ (N=4090)	
	n	平均値(SD)	n	平均値(SD)
収縮期血圧 (mmHg)				
ベースライン(来院2)	4082	132.6(15.64)	4076	132.5(15.49)
ベースラインから以下への変化:				
来院3	3913	-0.5(13.99)	3904	0.9(13.93)
来院4	3716	-0.2(14.82)	3660	1.3(14.81)
来院5	3377	0.5(15.51)	3283	1.8(15.87)
来院6	2920	0.9(16.17)	2811	2.0(16.67)
来院7	2485	0.8(16.79)	2378	1.7(16.89)
来院8	1394	0.4(16.77)	1320	1.8(17.97)
来院9	8	-5.4(15.57)	3	-1.2(12.89)
最後の来院	3980	0.9(17.11)	3981	1.5(17.13)
拡張期血圧 (mmHg)				
ベースライン(来院2)	4082	78.1(9.13)	4076	78.0(9.04)
ベースラインから以下への変化:				
来院3	3913	0.1(8.46)	3904	0.7(8.38)
来院4	3716	-0.1(8.91)	3660	0.5(8.98)
来院5	3377	-0.1(9.27)	3283	0.3(9.50)
来院6	2920	-0.4(9.63)	2811	0.0(9.73)
来院7	2485	-0.5(9.89)	2378	-0.2(10.26)
来院8	1394	-1.0(10.29)	1320	-1.0(10.39)
来院9	8	-2.7(10.00)	3	2.0(15.06)
最後の来院	3980	-0.7(10.11)	3981	-0.4(10.11)
心拍数(回/分)				
ベースライン(来院2)	4082	68.1(10.31)	4076	68.0(10.55)
ベースラインから以下への変化:				
来院3	3912	1.2(9.03)	3901	1.5(8.63)
来院4	3716	0.9(9.23)	3661	1.4(9.38)
来院5	3376	1.3(9.93)	3281	1.3(9.82)
来院6	2920	1.4(10.35)	2811	1.4(10.42)
来院7	2485	1.5(11.05)	2378	1.3(10.81)
来院8	1393	0.9(10.96)	1320	1.4(10.91)
来院9	8	2.8(11.84)	3	-3.7(6.03)
最後の来院	3980	1.7(11.23)	3981	1.9(10.98)

略語:SD=標準偏差。

【0679】

研究中の任意の時点でのPCSバイタルサイン値のある患者の割合が、治療群別に表96にまとめられている。示されているように、AMR101群およびプラセボ群のPCSバイタルサイン値を有する患者の割合の間に有意差は観察されなかった。

10

20

30

40

50

【表 101】

表 96. 治療群別の、研究中の任意の時点における潜在的に臨床的に重要なバイタルサイン値を有する患者の割合(安全性集団)

	AMR101 (N=4089)	プラセボ (N=4090)
ベースライン後の任意の来院時のバイタルサイン値、n(%)		
収縮期血圧	3983	3985
PCS 低 \leq 90mmHg	40 (1.0)	22 (0.6)
\geq 20mmHg の低減	1009 (25.3)	904 (22.7)
PCS 低 \geq 90mmHg および \geq 20mmHg の低減	27 (0.7)	19 (0.5)
PCS 高 \geq 160mmHg	715 (18.0)	784 (19.7)
\geq 20mmHg の増大	1163 (29.2)	1192 (29.9)
PCS 高 \geq 160mmHg および \geq 20mmHg の増大	450 (11.3)	496 (12.4)
拡張期血圧	3983	3985
PCS 低 \leq 50mmHg	42 (1.1)	37 (0.9)
\geq 10mmHg の低減	1569 (39.4)	1444 (36.2)
PCS 低 \leq 50mmHg および \geq 10mmHg の低減	35 (0.9)	34 (0.9)
PCS 高 \geq 100mmHg	223 (5.6)	199 (5.0)
\geq 10mmHg の増大	1442 (36.2)	1468 (36.8)
PCS 高 \geq 100mmHg および \geq 10mmHg の増大	179 (4.5)	164 (4.1)
脈拍	3983	3985
PCS 低 \geq 50 回/分	293 (7.4)	284 (7.1)
\geq 15 回/分の低減	562 (14.1)	501 (12.6)
PCS 低 \leq 50 回/分および \geq 15 回/分の低減	68 (1.7)	74 (1.9)
PCS 高 \geq 90 回/分	551 (13.8)	531 (13.3)
\geq 15 回/分の増大	1092 (27.4)	1055 (26.5)
PCS 高 \geq 90 回/分および \geq 15 回/分の増大	370 (9.3)	328 (8.2)

略語:PCS=潜在的に臨床的に重要。

注:治療中に発生する PCS バイタルサインは、指定された基準を満たすベースライン後の任意の値であった。百分率は、参照されたバイタルサイン(n)のベースライン後の任意の来院(または最後の来院)における、安全性集団(N)の各治療群に無作為化された患者数に基づくものとした。

【0680】

治療中の抗血栓薬による深刻な出血イベント

ITT 集団の深刻な出血イベントのある患者におけるタイプ別のベースラインまたは治療中の抗血栓薬の使用の要約を表 97A ~ 表 97D に示す。

10

20

30

40

50

【表 102】

表 97A: 治療中の抗血栓薬による深刻な出血イベントのある患者の要約 (ITT 集団)

抗血栓剤療法 (治療中)	出血のある/リスクにさらされている患者 (%)		
	イコサペントエチル n/N (%)	プラセボ n/N (%)	フィッシャーの 正確検定 P 値
すべての無作為化された患者	111/4089 (2.7)	85/4090 (2.1)	0.0605
抗血栓剤なし	1/449 (0.2)	1/455 (0.2)	1.0000
抗血栓剤	110/3640 (3.0)	84/3635 (2.3)	0.0686
抗血小板剤	96/3407 (2.8)	72/3417 (2.1)	0.0610
1つの抗血小板剤	41/2166 (1.9)	32/2098 (1.5)	0.4088
2つ以上の抗血小板剤	55/1241 (4.4)	40/1319 (3.0)	0.0749
アスピリン	62/2832 (2.2)	38/2800 (1.4)	0.0201
アスピリンのみ (単剤療法としてのアスピリン)	19/1699 (1.1)	13/1631 (0.8)	0.3780
クロピドグレル	34/951 (3.6)	16/971 (1.6)	0.0094
クロピドグレルのみ (単剤療法としてのクロピドグレル)	3/103 (2.9)	0/91 (0.0)	0.2490
抗凝固剤	63/989 (6.4)	58/1009 (5.7)	0.5748
ワルファリン	23/345 (6.7)	18/339 (5.3)	0.5205
ワルファリンのみ (単剤療法としてのワルファリン)	8/143 (5.6)	5/140 (3.6)	0.5722
単一の抗血小板剤+抗凝固剤	20/401 (5.0)	19/396 (4.8)	1.0000
2つ以上の抗血小板剤+抗凝固剤	29/355 (8.2)	27/395 (6.8)	0.4910

注: n は、治療中に発生する出血の有害イベントのある患者の数である; N は、各投薬カテゴリ内の対象の総数である。

10

20

30

40

50

【表 103】

表 97B: ベースライン抗血栓薬による深刻な出血イベントのある患者の要約 (ITT 集団)

抗血栓剤療法 (ベースラインにおける)	出血のある/リスクにさらされている患者 (%)		
	イコサペントエチル n/N (%)	プラセボ n/N (%)	フィッシャーの正確検定 P 値
すべての無作為化された患者	111/4089 (2.7)	85/4090 (2.1)	0.0605
抗血栓剤なし	8/584 (1.4)	6/601 (1.0)	0.6004
抗血栓剤	103/3505 (2.9)	79/3489 (2.3)	0.0840
抗血小板剤	89/3257 (2.7)	62/3236 (1.9)	0.0321
1つの抗血小板剤	58/2416 (2.4)	43/2408 (1.8)	0.1589
2つ以上の抗血小板剤	31/841 (3.7)	19/828 (2.3)	0.1139
アスピリン	83/3095 (2.7)	57/3084 (1.8)	0.0323
アスピリンのみ (単剤療法としてのアスピリン)	44/2174 (2.0)	34/2168 (1.6)	0.3038
クロピドグレル	35/847 (4.1)	17/817 (2.1)	0.0167
クロピドグレルのみ (単剤療法としてのクロピドグレル)	6/134 (4.5)	0/119 (0.0)	0.0310
抗凝固剤	27/385 (7.0)	27/390 (6.9)	1.0000
ワルファリン	24/327 (7.3)	25/332 (7.5)	1.0000
ワルファリンのみ (単剤療法としてのワルファリン)	13/217 (6.0)	15/220 (6.8)	0.8456
単一の抗血小板剤+抗凝固剤	8/114 (7.0)	8/123 (6.5)	1.0000
2つ以上の抗血小板剤+抗凝固剤	5/23 (21.7)	2/14 (14.3)	0.6869

注: n は、治療中に発生する出血の有害イベントのある患者の数である; N は、各投薬カテゴリ内の対象の総数である。

10

20

30

40

50

【表 104】

表 97C. 治療中の抗血栓薬による任意の出血イベントのある患者の要約 (ITT 集団)

抗血栓剤療法 (治療中)	出血のある/リスクにさらされている患者 (%)		フィッシャーの正確検定 P 値
	イコサペントエチル n/N (%)	プラセボ n/N (%)	
すべての無作為化された患者	482/4089 (11.8)	404/4090 (9.9)	0.0055
抗血栓剤なし	22/449 (4.9)	22/455 (4.8)	1.0000
抗血栓剤	460/3640 (12.6)	382/3635 (10.5)	0.0048
抗血小板剤	415/3407 (12.2)	349/3417 (10.2)	0.0101
1つの抗血小板剤	216/2166 (10.0)	174/2098 (8.3)	0.0628
2つ以上の抗血小板剤	199/1241 (16.0)	175/1319 (13.3)	0.0501
アスピリン	290/2832 (10.2)	219/2800 (7.8)	0.0016
アスピリンのみ (単剤療法としてのアスピリン)	125/1699 (7.4)	93/1631 (5.7)	0.0584
クロピドグレル	124/951 (13.0)	91/971 (9.4)	0.0113
クロピドグレルのみ (単剤療法としてのクロピドグレル)	7/103 (6.8)	6/91 (6.6)	1.0000
抗凝固剤	230/989 (23.3)	195/1009 (19.3)	0.0331
ワルファリン	70/345 (20.3)	50/339 (14.7)	0.0701
ワルファリンのみ (単剤療法としてのワルファリン)	26/143 (18.2)	16/140 (11.4)	0.1327
単一の抗血小板剤+抗凝固剤	89/401 (22.2)	76/396 (19.2)	0.3362
2つ以上の抗血小板剤+抗凝固剤	96/355 (27.0)	86/395 (21.8)	0.1050

注:n は、治療中に発生する出血の有害イベントのある患者の数である;N は、各投薬カテゴリ内の対象の総数である。

10

20

30

40

50

【表 105】

表 97D. ベースライン抗血栓薬による任意の出血イベントのある患者の要約 (ITT 集団)

抗血栓剤療法(ベースライン における)	出血のある/リスクにさらされている患者(%)		フィッシャーの正確検 定 P 値
	イコサペントエチル n/N(%)	プラセボ n/N(%)	
すべての無作為化された患者	482/4089 (11.8)	404/4090 (9.9)	0.0055
抗血栓剤なし	45/584 (7.7)	42/601 (7.0)	0.6572
抗血栓剤	437/3505 (12.5)	362/3489 (10.4)	0.0061
抗血小板剤	389/3257 (11.9)	321/3236 (9.9)	0.0097
1つの抗血小板剤	269/2416 (11.1)	234/2408 (9.7)	0.1094
2つ以上の抗血小板剤	120/841 (14.3)	87/828 (10.5)	0.0213
アスピリン	369/3095 (11.9)	302/3084 (9.8)	0.0078
アスピリンのみ(単剤 療法としてのアスピリン)	228/2174 (10.5)	201/2168 (9.3)	0.1862
クロピドグレル	122/847 (14.4)	80/817 (9.8)	0.0043
クロピドグレルのみ (単剤療法としてのクロピド グレル)	15/134 (11.2)	11/119 (9.2)	0.6812
抗凝固剤	81/385 (21.0)	64/390 (16.4)	0.1172
ワルファリン	69/327 (21.1)	57/332 (17.2)	0.2345
ワルファリンのみ(単 剤療法としてのワルファリ ン)	42/217 (19.4)	38/220 (17.3)	0.6215
単一の抗血小板剤+抗凝固 剤	26/114 (22.8)	21/123 (17.1)	0.3283
2つ以上の抗血小板剤+抗 凝固剤	7/23 (30.4)	2/14 (14.3)	0.4339

注:nは、治療中に発生する出血の有害イベントのある患者の数である;nは、各投薬カテゴリ内の対象の総数である。

【0681】

結論

AMR101による治療は、プラセボと比較して一般的に忍容性が良好であった。すべてのサブグループにわたって、TEAEの全体的な発生率は、AMR101群とプラセボ群との間で類似していた。

【0682】

全体として、AMR101群およびプラセボ群の患者のそれぞれ81.8% (3343/4089) および81.3% (3326/4090) が少なくとも1つのTEAEを経験した。任意のSAE (30.6%対30.7%)、重度のTEAE (19.7%対20.0%)、治験薬関連TEAE (12.6%対12.2%)、治験薬関連SAE (0.2%対0.1%)、治験薬の中止につながるTEAE (7.9%対8.2%)、治験薬の中止につながるSAE (2.2%対2.2%)、または死亡につながるSAE (2.3%対2.5%)を経験した患者の割合、は、それぞれAMR101群とプラセボ群との間で類似していた。

【0683】

両方の治療群で最も頻繁な個々のTEAEは下痢であり、AMR101群の発生率はプラセボ群よりも低かった(それぞれ9.0% [367/4089]対11.1% [453/4090])。AMR101群の個々の治験薬関連TEAEは発生率が低く、最も頻繁なものは下痢であった(2.7% [110/4089])；下痢は、プラセボ群でわずかに高い発生率(3.9% [161/4090])の治験薬関連TEAEとして報告された。ほとんどのTEAEは、強度が軽度または中等度であり、AMR101群とプラセボ群とで重度のTEAEの発生率は同様であった(それぞれ19.7% [805/4089])

および 20.0% [816 / 4090])。

【 0684 】

末梢性浮腫 T E A E の発生率は、A M R 101 群の方がプラセボ群よりも高かった (それぞれ 6.5% [267 / 4089] 対 5.0% [203 / 4090])。心不全は末梢性浮腫と関連している可能性があるが、A M R 101 群とプラセボ群の間に、新たに出現した C H F イベント (H R 0.95 [95% C I : 0.77 ~ 1.17]) または入院を必要とする新たに出現した C H F イベント (H R 0.97 [95% C I : 0.77 ~ 1.22]) の三次評価項目について有意差は観察されなかった。

【 0685 】

出血性イベントの発生率は、プラセボ群よりも A M R 101 群で統計的に有意に高かった (それぞれ 11.8% [482 / 4089] 対 9.9% [404 / 4090] ; p = 0.0055)。重篤な出血イベントは、プラセボ群に対して A M R 101 において有意になる傾向があった (それぞれ 2.7% [111 / 4089] 対 2.1% [85 / 4090] ; p = 0.0605) が、裁定された出血性脳卒中の発生率は、プラセボ群よりも A M R 101 群において有意に高くはなかった。深刻な G I 出血、深刻な C N S 出血、および深刻な貧血の発生率は全体的に低く、A M R 101 群とプラセボ群との間で類似していた。両方の治療群で最も頻繁な S A E は肺炎であり、A M R 101 群の患者の 2.6% (105 / 4089) およびプラセボ群の患者の 2.9% (118 / 4090]) で発生した。

10

【 0686 】

24 時間の入院を必要とする心房細動または粗動は、C E C によって裁定された評価項目であった ; 評価項目基準を満たさない (すなわち、評価項目として積極的に裁定されていない) 心房細動または粗動の発生は、T E A E または S A E としてカウントされた。積極的に裁定された心房細動 / 粗動評価項目イベントの発生率は、A M R 101 群の方がプラセボ群よりも有意に高かった (それぞれ 3.1% 対 2.1% ; p = 0.0037)。臨床データベース内の A E データセットにおいて報告された心房細動 / 粗動 T E A E の発生率 (すなわち、評価項目として積極的に裁定されなかった) も、プラセボ群よりも A M R 101 群で統計的に有意に高く (それぞれ 7.7% 対 5.9%] ; p = 0.0016 ; 安全性データベースにおいて報告された心房細動 / 粗動 S A E の発生率 (すなわち、評価項目として積極的に裁定されておらず、重症度基準を満たしている) は、A M R 101 群とプラセボ群との間で類似していた (それぞれ 0.6% [23 / 4089] 対 0.5% [22 / 4090] ; p = 0.8827)。脳卒中、心筋梗塞、心停止、および心臓突然死は、心房細動または心房粗動と関連している可能性があるが、致死性または非致死性脳卒中 (H R 0.720 [95% C I : 0.555 ~ 0.934 ; p = 0.0129])、致死性または非致死性心筋梗塞 (H R 0.688 [95% C I : 0.585 ~ 0.808 ; p < 0.0001])、心停止 (H R 0.52 [95% C I : 0.31 ~ 0.86])、および心臓突然死 (H R 0.69 [95% C I : 0.50 ~ 0.96]) の評価項目について、プラセボ群に対して A M R 101 群において有意に低いリスクが観察された。

20

30

【 0687 】

いずれかの治療群で患者の > 0.5% において治験薬の中止につながる治験薬関連 T E A E は下痢であり、A M R 101 群の発生率はプラセボ群よりも低かった (それぞれ 1.0% [41 / 4089] および 1.6% [66 / 4090])。臨床検査、E C G、バイタルサイン、または身体検査パラメータに関連する所見は、一般的に治療群間で一貫していた。

40

【 0688 】

実施例 6 : イコサペントエチル (V A S C E P A (登録商標)) の安全性分析

現在、320,000 人を超える患者がイコサペントエチル (A M R 101 または V A S C E P A (登録商標) と交換可能に参照される) 療法を受けている。7 年を超える市販後の経験により、ラベルの変更を必要とするシグナルはなく、安全上の理由から何の措置も取られていない。イコサペントエチルによる治療を受けている患者のうち、合計 1, 2

50

04の固有の有害イベント(AE)が報告されている。ただし、市販後のレポートでは、心房細動および粗動のシグナルは確認されていない。

【0689】

有害イベント：報告された合計1,204の固有のAEのうち、最も頻繁なものには、関節痛、製品の異味、血中トリグリセリドの増大、下痢、吐き気、およびげっぷが含まれる。定期的な包括的レビューでは、任意の新たな有意の安全情報は明らかにされておらず、安全上の理由から何の措置も取られていない。現在までに受け取った市販後レポートの利点リスク評価に変更はない。

【0690】

深刻な有害イベント：48件の深刻で予期しないAE報告があり、合計69件の深刻な個別のAEが報告されている。4件の報告が致死性な結果を示している：1つは自殺による報告、1つは火事による偶発的な死亡に関する報告、2つはイコサペントエチルの服用中の未知の原因の報告である。ただし、冠動脈閉塞、新生児性呼吸促進症候群、および肝酵素の上昇を含め、イコサペントエチルに関連している可能性のある深刻なAEは3つのみである。3つの深刻な有害イベントのうち、新生児および肝酵素の上昇のみが、イコサペントエチルの使用に関連している可能性があるとして評価された。市販後の安全性分析では、イコサペントエチルに関連している可能性のある13の追加の深刻なAEが示され、窒息/窒息感の2つの報告、鼻血の2つの報告、心房細動、下痢、呼吸困難、過敏症、意識喪失、吐き気、失神寸前の状態、前立腺がん、および失神を含む。

【0691】

深刻ではない有害イベント：市販後の安全性分析では、合計1,156の固有の深刻でないAEが示された。最も一般的な深刻でないAEの報告は、下痢、吐き気、げっぷ、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、消化不良、嚥下障害、腹部膨満、吐き気、鼓腸、および嘔吐を含む胃腸(GI)障害であった。

【0692】

結論として、FDAは承認後18ヶ月以内に新製品の安全性をレビューする。FDAは、ラベルの変更を必要とするイコサペントエチルの重大な安全性の問題はないと報告している。すべての肝報告は継続的な監視下にある。

【0693】

本開示の様々な実施形態を本明細書で以下に説明する。

【0694】

項A.患者を治療するための方法であって、患者が、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベル、ならびに、心房細動および/または心房粗動の病歴を有するか否かを、患者が、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベルを有し、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有していたこと、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されたことを示す情報を取得すること、または取得していること、ならびに/あるいは、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベル、ならびに心房細動および/または心房粗動の症状について対象を監視すること、または監視していることによって、判定すること、または判定していることと、(a)患者が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しており、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されており、ならびに/または監視時に心房細動および/もしくは心房粗動の症状を有していた場合、(i)患者に1日当たり約4gのエイコサペントエン酸(EPA)を投与した場合の、患者が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクが、患者における1つ以上の心血管イベントのリスクの低減よりも大きいかが否かを判定すること、または、(ii)患者に1日当たり約4gのEPAを投与した場合の、1つ以上の心血管イベントのリスクの低減が、患者が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクよりも大きいかが否かを判定することと、(b)(i)における患者が心房細動および/または心房粗動の症状を経験するリスクがより大きい場合、1日当たり約4gのEPAの代わりに心房細動粗動および/または心房粗動治療薬を患者に投与することと、(c)(ii)における患者が1つ以上の心血管イ

ペントの低減したリスクを有するリスクがより大きい場合、1日当たり約4gのEPAを患者に投与することと、を含む、方法。

【0695】

項B.(c)における対象が、1日当たり約4gのEPAを投与された場合、(1)心房細動および/または心房粗動症状の頻度の増加、および(2)心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高い、項Aに記載の方法。

【0696】

項C.対象がスタチンによって治療されており、対象が(a)または(b)にあるかに関係なく、対象をスタチンによって治療し続ける、項AまたはBに記載の方法。

【0697】

項D.対象を治療するための方法であって、対象が、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベル、ならびに、心房細動および/または心房粗動の病歴を有するか否かを、(i)対象が、少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベルを有し、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有していたこと、ならびに/または心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されたことを示す情報を取得すること、または取得していること、ならびに/あるいは、(ii)少なくとも150mg/dlのトリグリセリドレベル、ならびに心房細動および/または心房粗動の症状について対象を監視すること、または監視していることによって、判定すること、または判定していることと、(a)対象が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しており、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されており、ならびに/または監視中に心房細動および/もしくは心房粗動の症状が判定された場合、心房細動および/または心房粗動治療薬を対象に投与することと、(b)対象が、心房細動および/もしくは心房粗動の症状を以前に有しておらず、心房細動および/もしくは心房粗動を患っていると以前に診断されておらず、ならびに/または監視中に心房細動および/もしくは心房粗動の症状が判定されなかった場合、心血管イベントのリスクを低減するために1日当たり約4gのエイコサペンタエン酸(EPA)を対象に投与することと、を含み、心房細動粗動および/または心房粗動治療薬の投与後の、(a)における対象の心房細動および/または心房粗動のリスクが、(a)における対象が1日当たり約4gのEPAを投与された場合よりも低い、方法。

【0698】

項E.(a)における対象が、1日当たり約4gのEPAを投与された場合(1)心房細動および/または心房粗動症状の頻度の増加、および(2)心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高い、項Dに記載の方法。

【0699】

項F.対象がスタチンによって治療されており、対象が(a)または(b)にあるかに関係なく、対象をスタチンによって治療し続ける、項EまたはDに記載の方法。

【0700】

項G.心房細動粗動および/または心房粗動治療薬が、ワルファリン、ベータ遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬のうちの一つ以上である、項A~Fのいずれか一項に記載の方法。

【0701】

項H.ワルファリンが1日当たり約25mgの用量で投与される、項Gに記載の方法。

【0702】

項I.対象の心血管イベントのリスクを低減することが、一つ以上の心血管の利点が生じると予測されることを判定することをさらに含む、項A~Hのいずれか一項に記載の方法。

【0703】

項J.心血管イベントが心房細動および/または心房粗動を含まない、項A~Iのいずれか一項に記載の方法。

【0704】

10

20

30

40

50

項 K . 治療方法であって、測定されたトリグリセリドレベルが 150 mg / d l を超え、心房細動または心房粗動の症状を以前に経験したことがある対象を特定することと、150 mg / d l を超えるトリグリセリドレベルを有し、心房細動または心房粗動のエピソードを以前に経験したことがある個人が、1日当たり 4 g のエイコサペンタエン酸 (E P A) による治療時に、(1) 心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および (2) 心房細動または心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高いことを判定することと、下記 (a) または (b) のいずれかによる治療、すなわち、(a) 対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定し、したがって、1日当たり 4 g の E P A によって対象を治療すること、または、(b) 対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定し、したがって、対象を E P A による治療から除外し、代わりに対象をスタチンによって治療すること、を含む、治療方法。

10

【 0 7 0 5 】

項 L . 治療方法であって、測定されたトリグリセリドレベルが 150 mg / d l を超え、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動の症状を以前に経験したことがある対象を特定することと、150 mg / d l を超えるトリグリセリドレベルを有し、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動のエピソードを以前に経験したことがある個人が、1日当たり 4 g のエイコサペンタエン酸 (E P A) による治療時に、(1) 心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および (2) 心房細動または心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減の両方を経験する可能性が高いことを判定することと、下記 (a) または (b) のいずれかによる治療、すなわち、(a) 対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定し、したがって、1日当たり 4 g の E P A およびスタチンによって対象を治療すること、または、(b) 対象の、心房細動もしくは心房粗動以外の心血管イベントの頻度の低減が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定し、したがって、対象を E P A による治療から除外し、代わりに対象をスタチンによって治療し続けること、を含む、治療方法。

20

30

【 0 7 0 6 】

項 M . 治療方法であって、測定されたトリグリセリドレベルが 150 mg / d l を超え、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動の以前の病歴を有する対象を特定することと、150 mg / d l を超えるトリグリセリドレベルを有し、スタチンによって治療中であり、心房細動または心房粗動の以前の病歴を有する個人が、1日当たり 4 g のエイコサペンタエン酸 (E P A) による治療時に、(1) 心房細動または心房粗動のエピソードの頻度の増加、および (2) E P A 治療からもたらされると予測される心血管の利点の両方を経験する可能性が高いことを判定することと、下記 (a) または (b) のいずれかによる治療、すなわち、(a) 予測される心血管の利点が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値すると判定し、したがって、1日当たり 4 g の E P A によって対象を治療すること、または、(b) 予測される心血管の利点が、対象における心房細動もしくは心房粗動の頻度の増加のリスクに値しないと判定し、したがって、対象を E P A による治療から除外し、代わりに対象をスタチンによって治療すること、を含む、治療方法。

40

【 0 7 0 7 】

項 N . 少なくとも約 150 mg / d l のトリグリセリドレベルを有する対象における心血管イベントのリスクを低減する方法であって、心血管イベントを低減するのに効果的である期間にわたって、1日当たり少なくとも約 4 g のエイコサペンタエン酸 (E P A) を対象に投与することを含み、対象が、心血管イベントのリスクを低減するのに効果的である期間中に心房細動および / または心房粗動を発症する、方法。

50

【0708】

項O．対象が4gのEPAの投与前に心房細動および／または粗動の病歴を有しない、項Nに記載の方法。

【0709】

項P．少なくとも約150mg/dLのトリグリセリドレベルを有し、年齢65歳未満の対象における心血管イベントのリスクを低減する方法であって、心血管イベントを低減するのに効果的である期間にわたって、1日当たり少なくとも約4gのエイコサペンタエン酸(EPA)を対象に投与することを含み、対象が、心房細動および／または心房粗動の症状の増大を呈しない、方法。

【0710】

項Q．対象が、確立された心血管疾患を有する、項A～Pのいずれか一項に記載の方法。

10

【0711】

項R．確立された心血管疾患が、文書化された冠動脈疾患、文書化された脳血管疾患、文書化された頸動脈疾患、文書化された末梢動脈疾患、またはそ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、判定される、項Qに記載の方法。

【0712】

項S．対象が、確立された心血管疾患を有しないが、心血管疾患の少なくとも2つのリスク因子を有する、項A～Pのいずれか一項に記載の方法。

【0713】

項T．EPAが、1日当たり1～4回の投与量単位で対象に投与される、項A～Sのいずれか一項に記載の方法。

20

【0714】

項U．いくつかの実施形態において、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1つ以上を有する、項A～Tのいずれか一項に記載の方法。

【0715】

項V．対象が、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約1年間、少なくとも約2年間、少なくとも約3年間、少なくとも約4年間、または少なくとも約5年間にわたってEPAを投与される、項A～Uのいずれか一項に記載の方法。

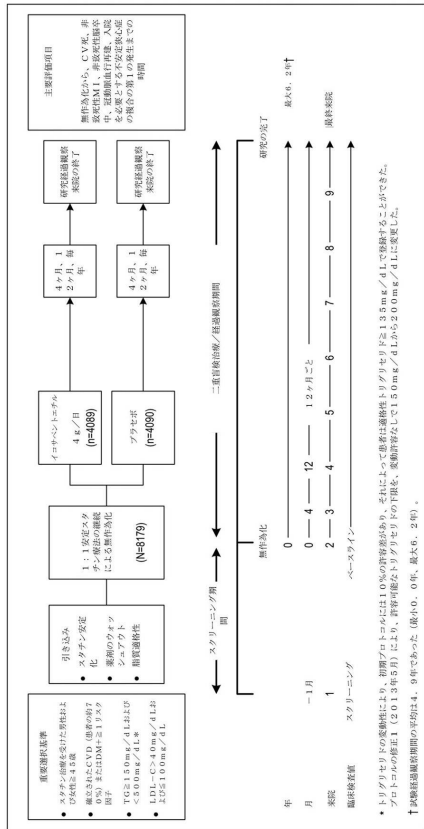
30

40

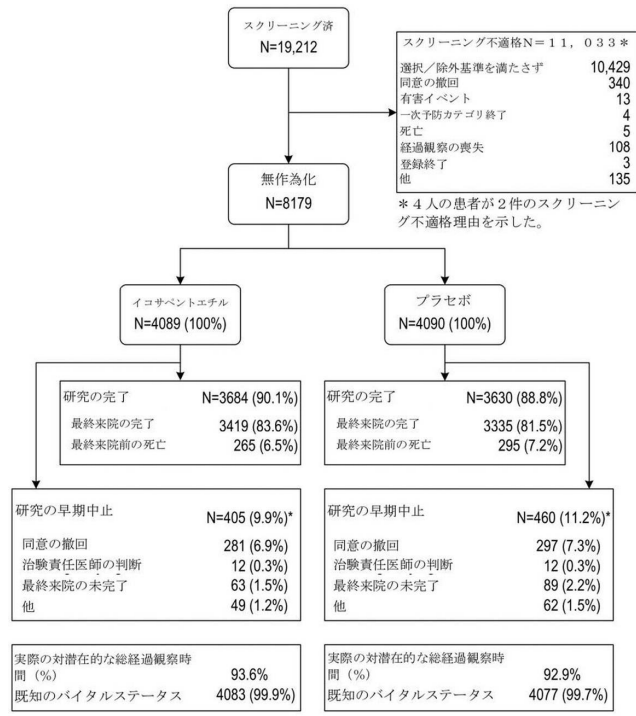
50

【 図 面 】

【 図 1 】



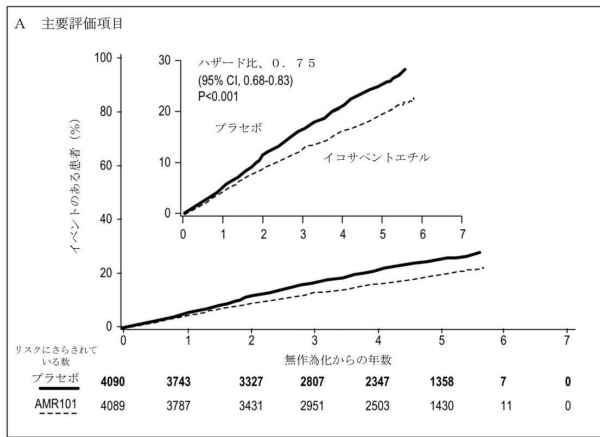
【 図 2 】



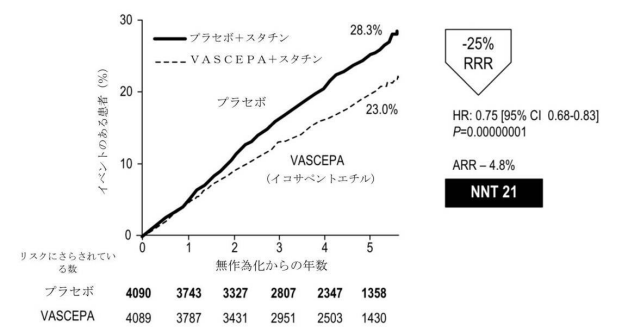
10

20

【 図 3 A 】



【 図 3 B 】

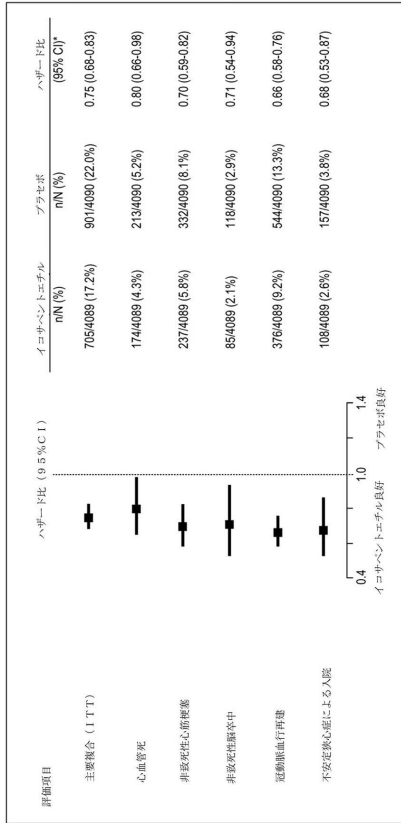


30

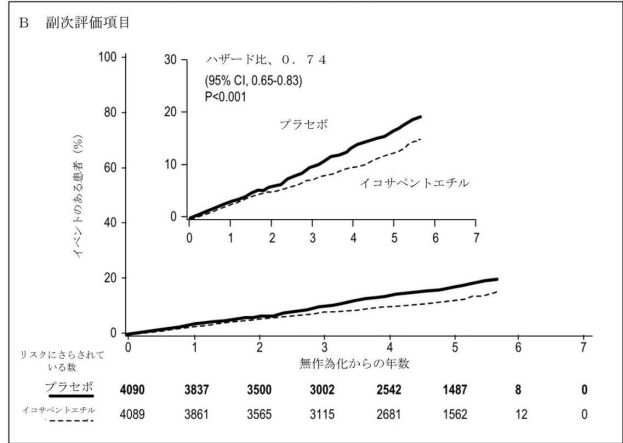
40

50

【 図 4 】



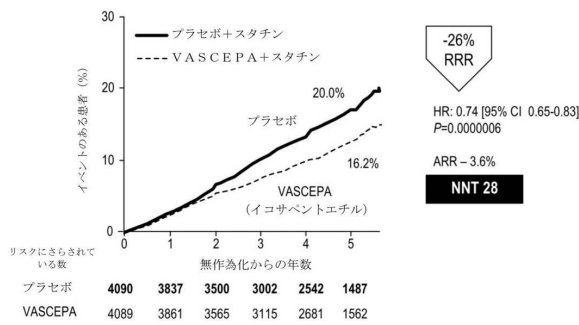
【 図 5 A 】



10

20

【 図 5 B 】



【 図 6 】

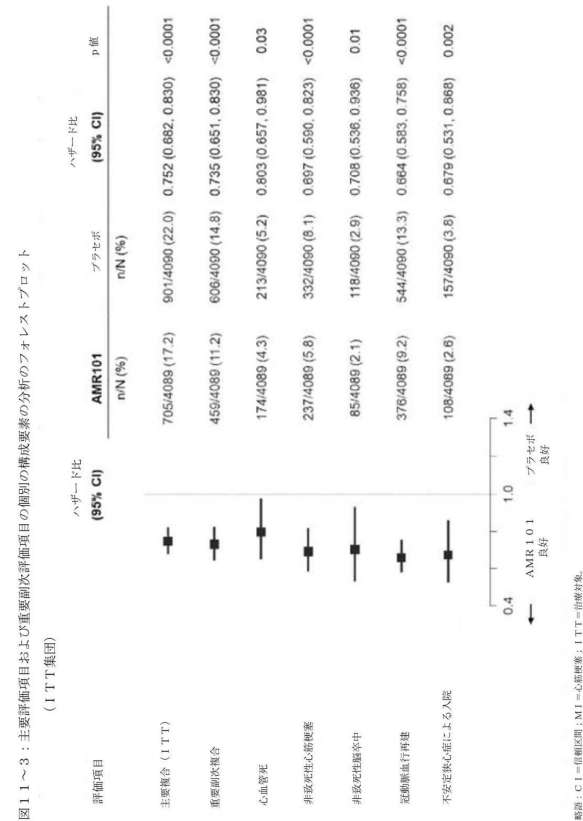


図 11 ~ 3 : 主要評価項目および重要副次評価項目の個別の構成要素の分析のフォレストプロット (ITT集団)

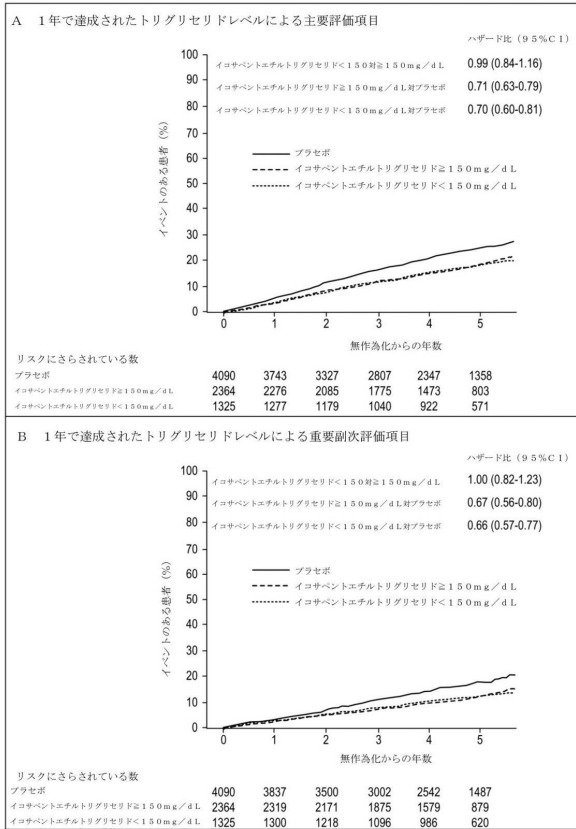
説明: CI = 信頼区間; MI = 心筋梗塞; ITT = 意向性集

30

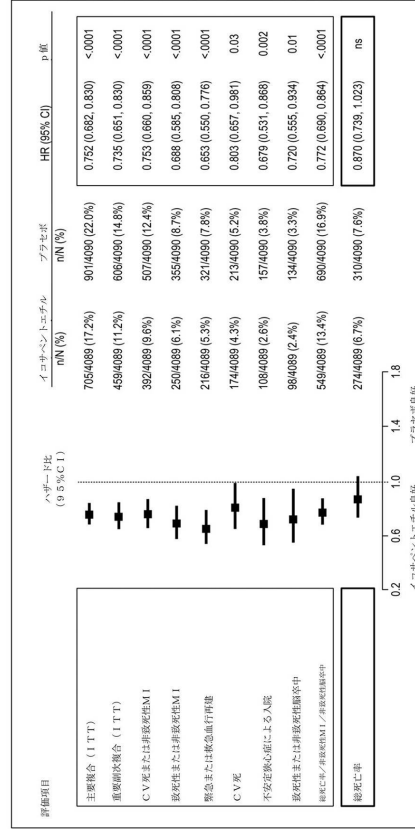
40

50

【 図 1 1 】



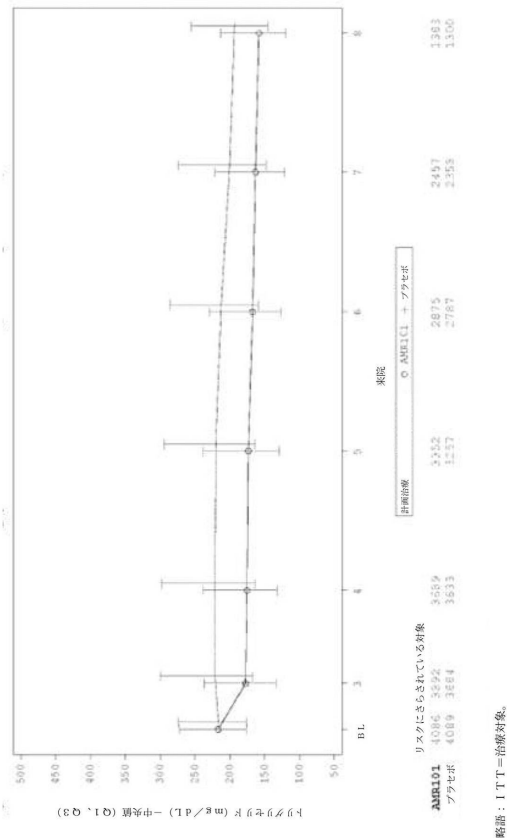
【 図 1 2 】



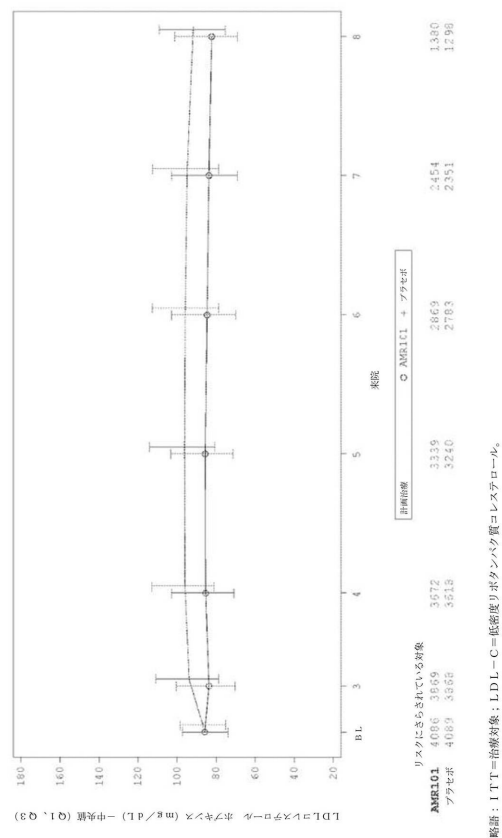
10

20

【 図 1 3 】



【 図 1 4 】

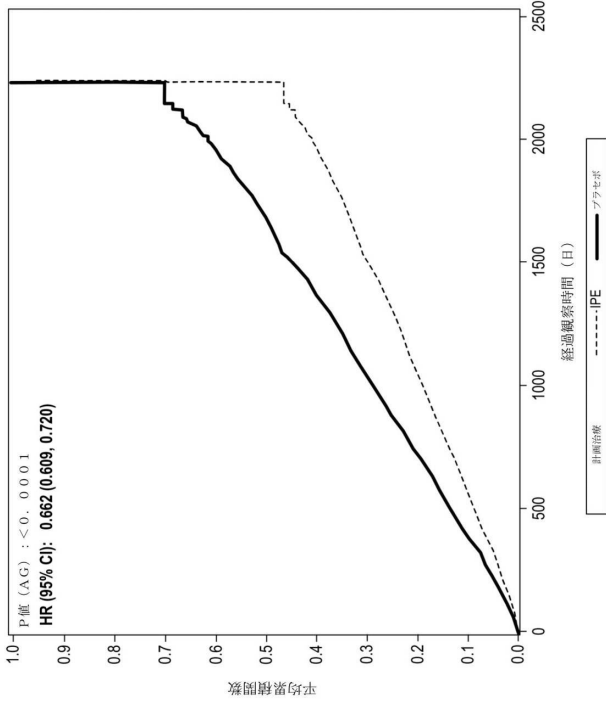


30

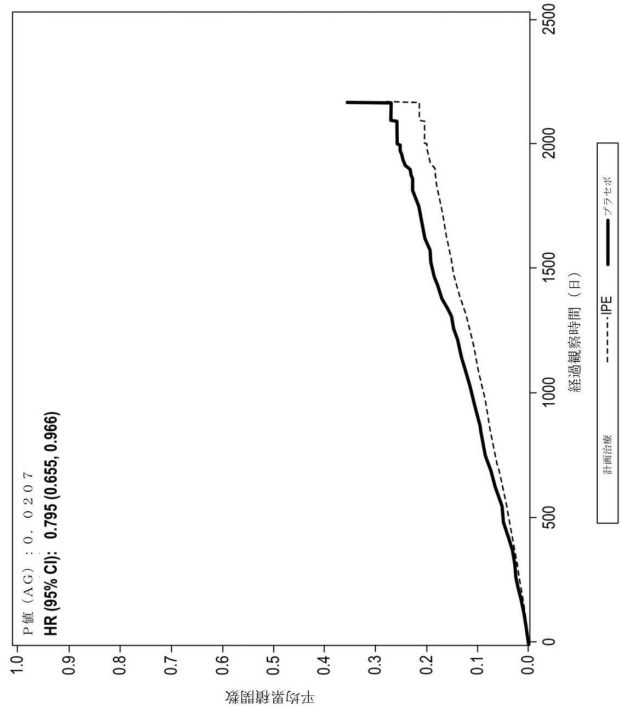
40

50

【 図 19 】



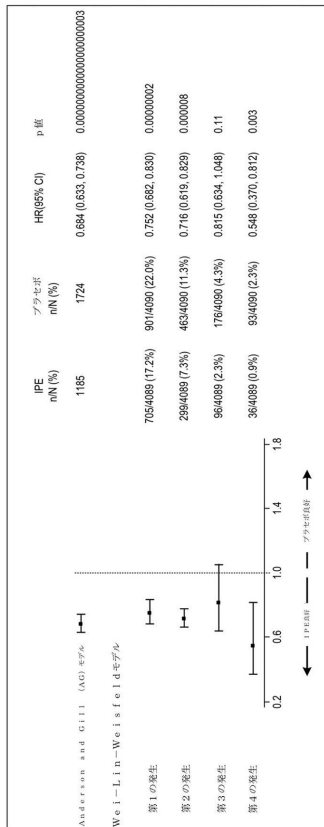
【 図 20 】



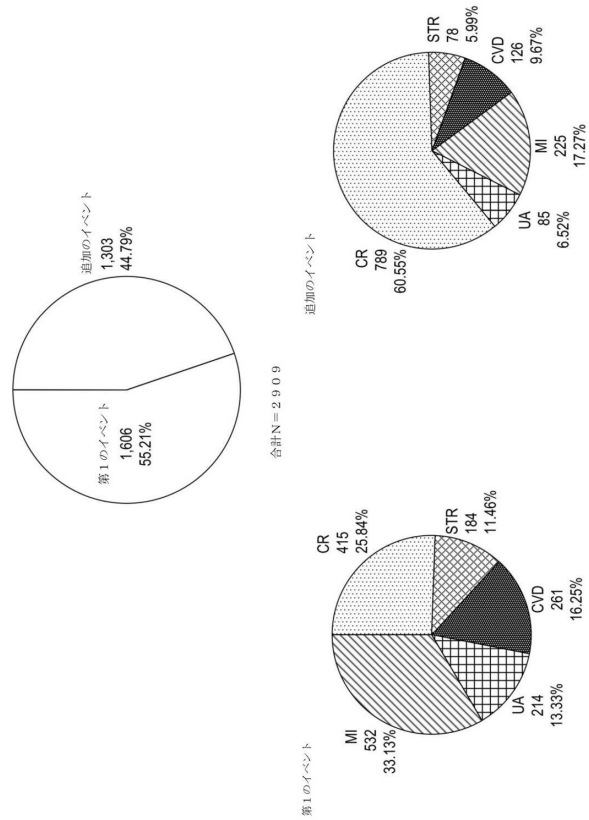
10

20

【 図 21 】



【 図 22 】



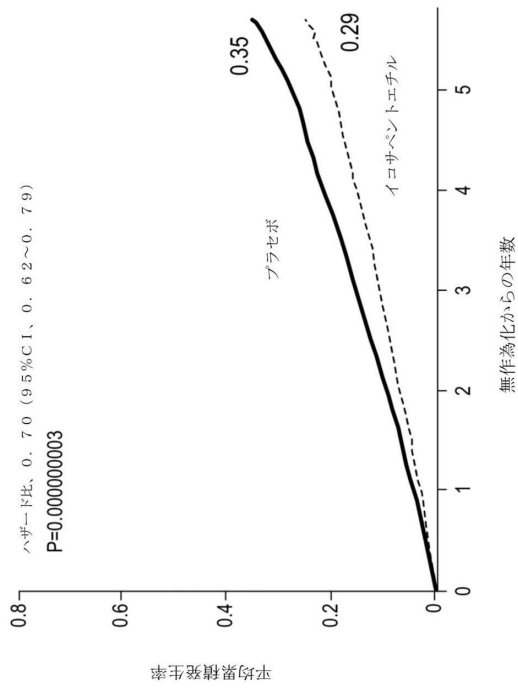
30

40

50

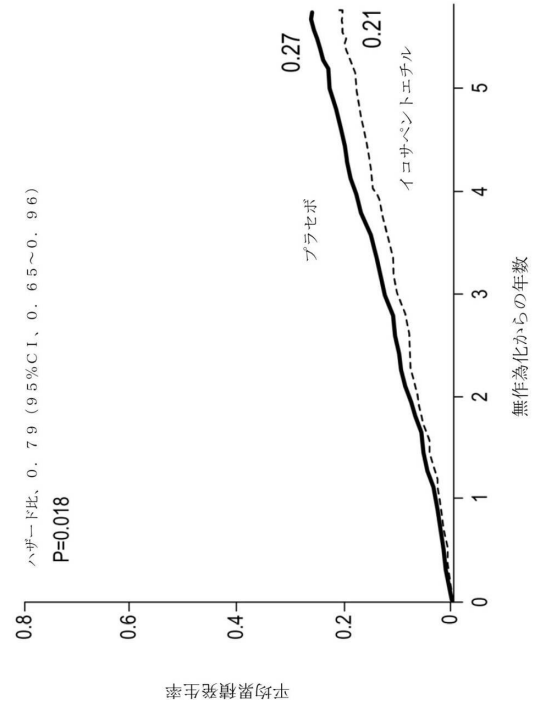
【 図 3 1 】

平均累積重要副次評価項目—二次予防



【 図 3 2 】

平均累積主要評価項目—一次予防

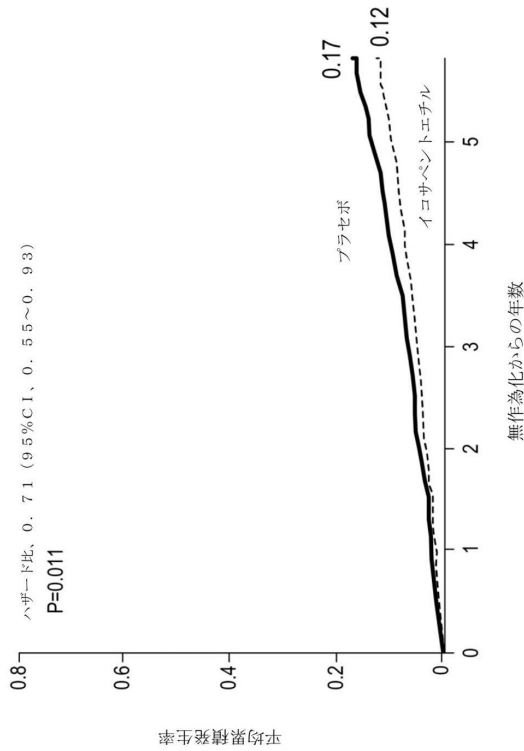


10

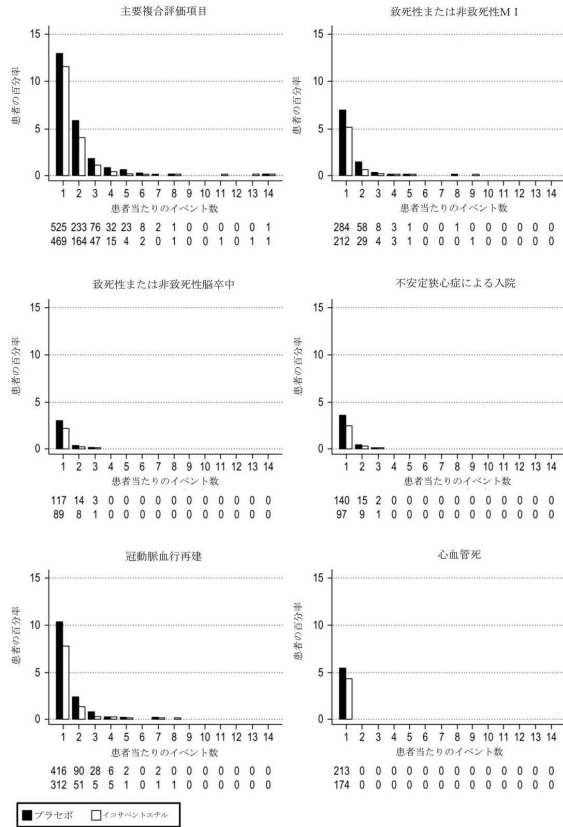
20

【 図 3 3 】

平均累積重要副次評価項目—一次予防



【 図 3 4 】

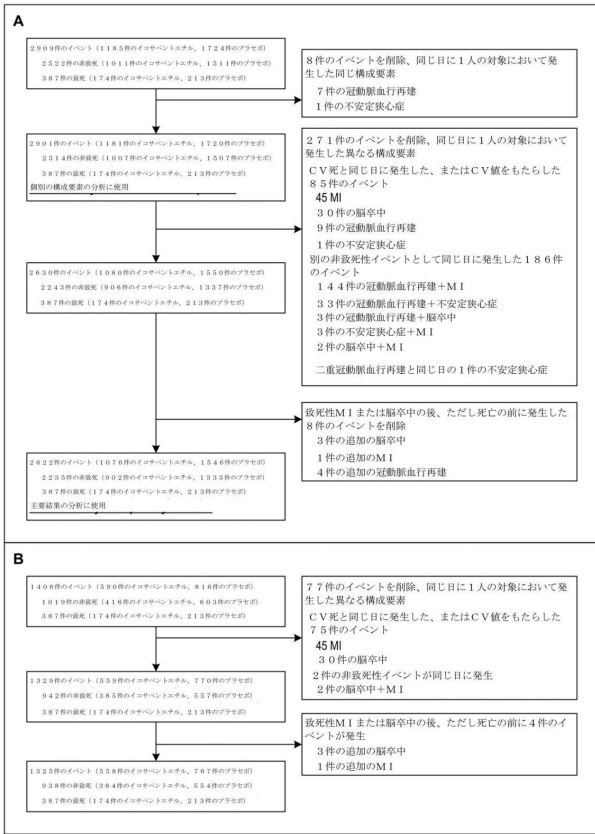


30

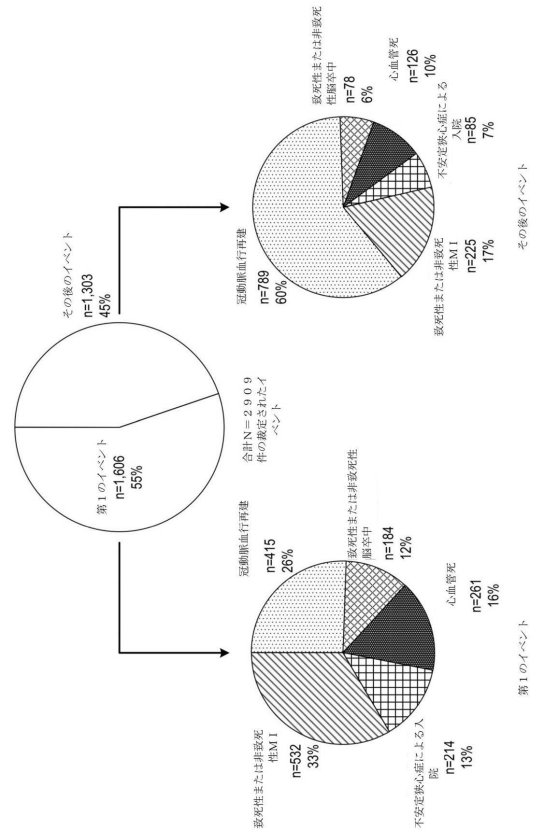
40

50

【 図 3 5 】



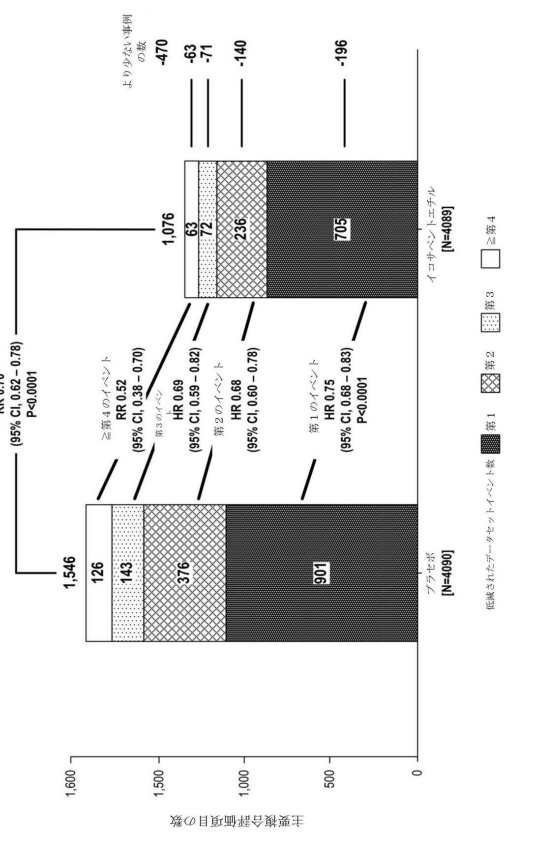
【 図 3 6 】



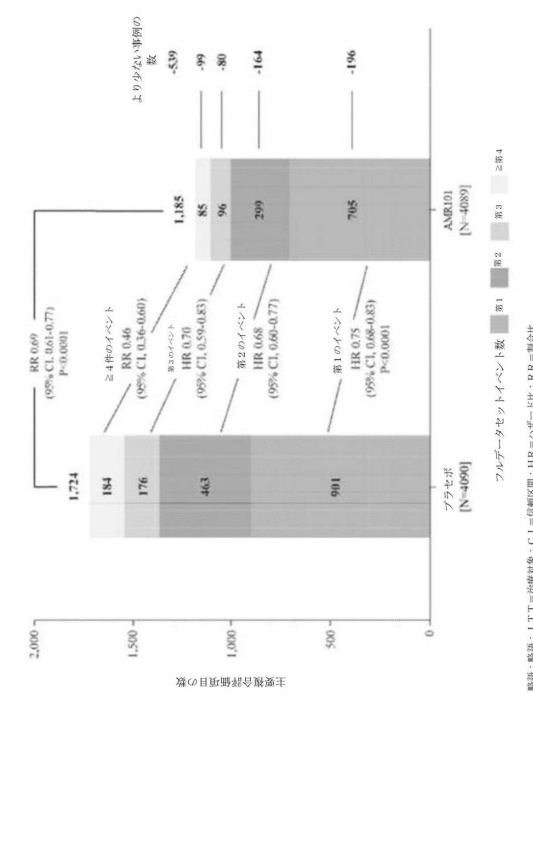
10

20

【 図 3 7 A 】



【 図 3 7 B 】



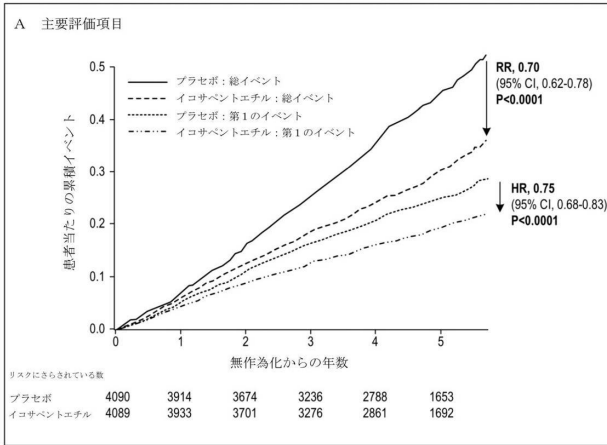
脚注: ITT=治療対象; CI=信頼区間; HR=ハザード比; RR=相対比。
治療期間比較のためのハザード比 (HR) および95%信頼区間 (CI) を、第1のイベントカテゴリ、第2のイベントカテゴリ、および第3のイベントカテゴリについてL1=Leakage修正Weibull-Lin-Weibull (LWL) モデルを使用して生成した。期間は比較のための割合比 (RR) および95% CIは、第1の発生、第2の発生、第3の発生を超える追加のイベント、すなわち、第4以上のイベントおよび発症後の比較のために各の二部分モデルを使用した。
分析は、複数の評価項目のいずれかの日付で発生したことが明らかになったと判定された合計イベントデータセットに基づき、

30

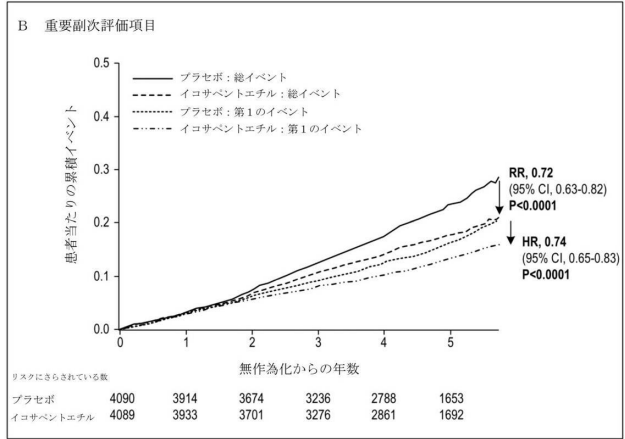
40

50

【 図 3 8 A 】

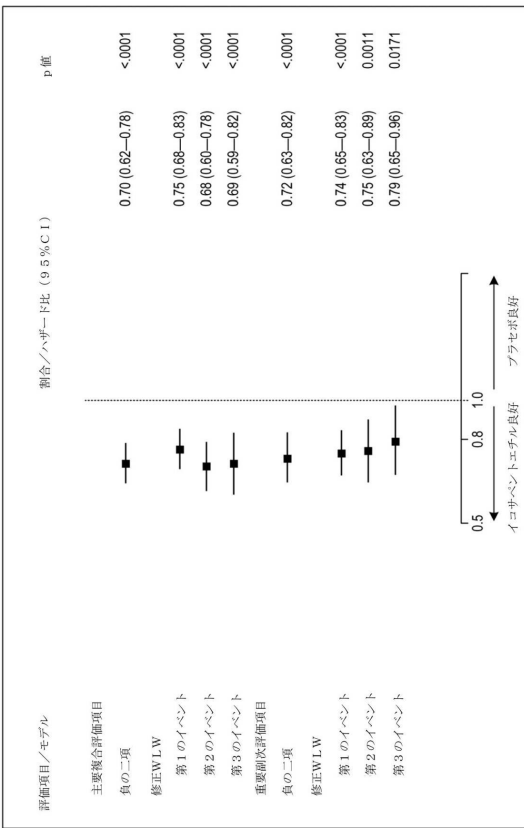


【 図 3 8 B 】

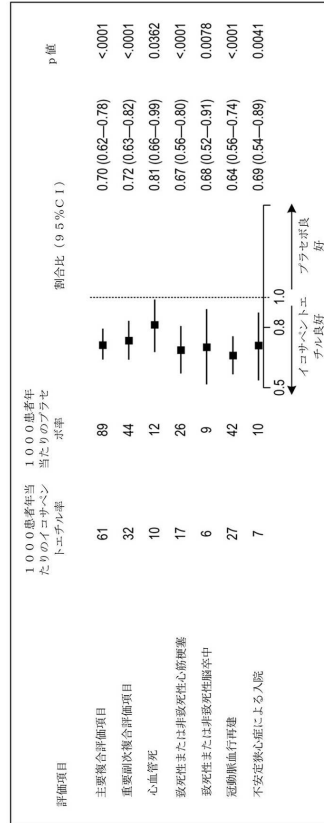


10

【 図 3 9 】



【 図 4 0 】



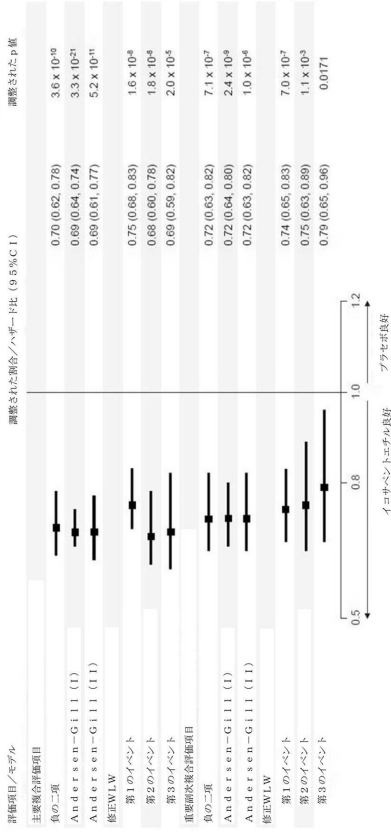
20

30

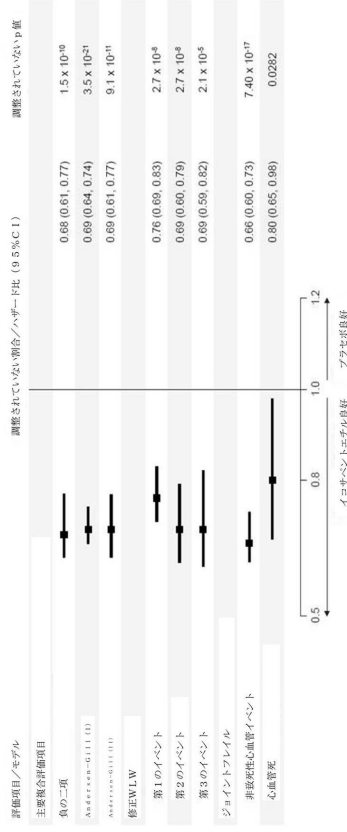
40

50

【 図 4 4 】



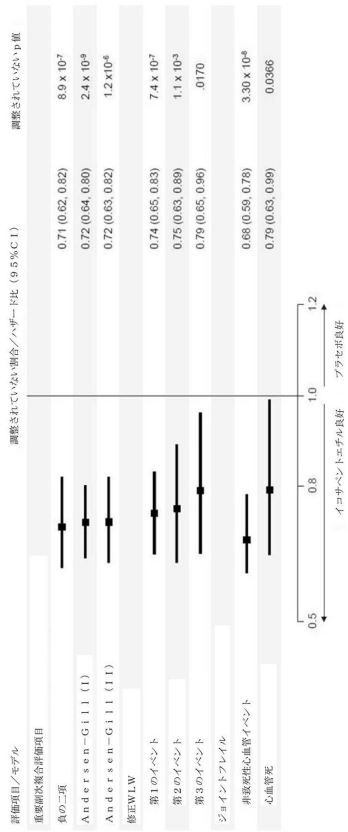
【 図 4 5 】



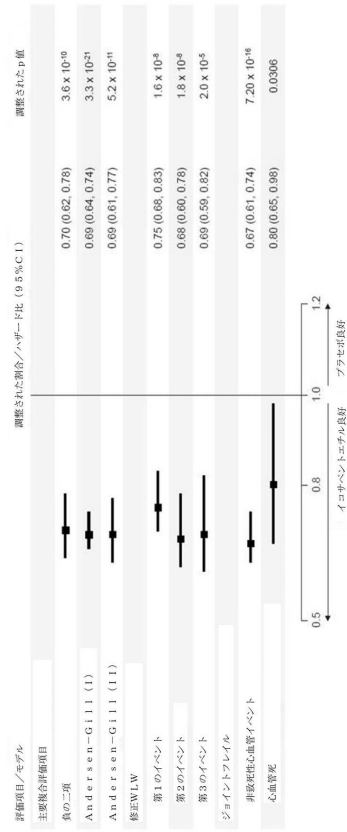
10

20

【 図 4 6 】



【 図 4 7 】

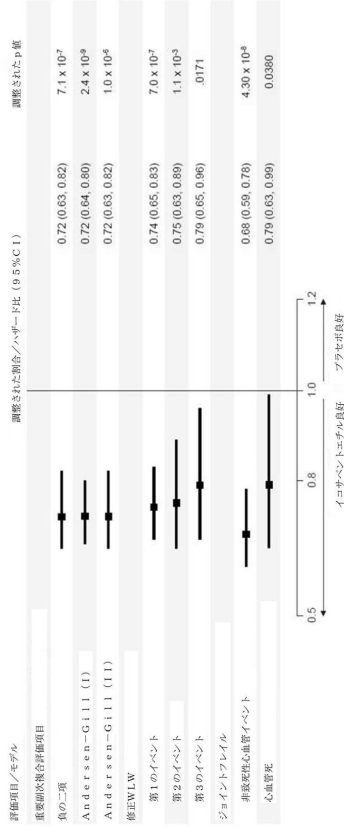


30

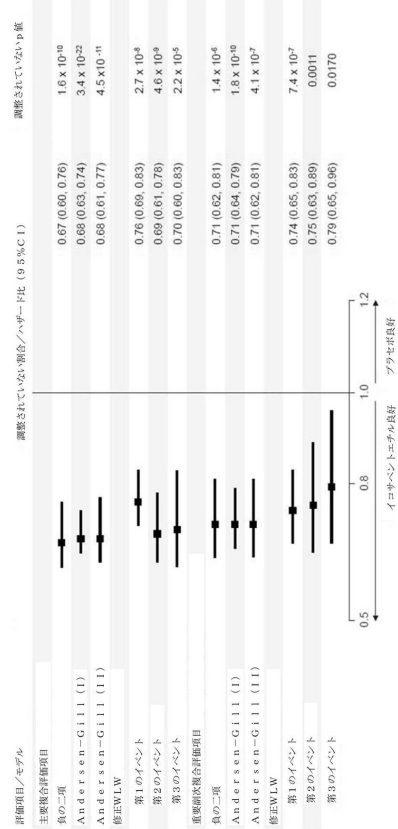
40

50

【 図 4 8 】



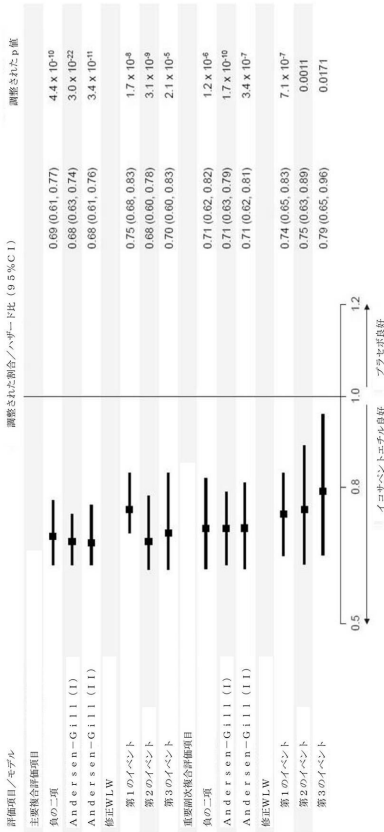
【 図 4 9 】



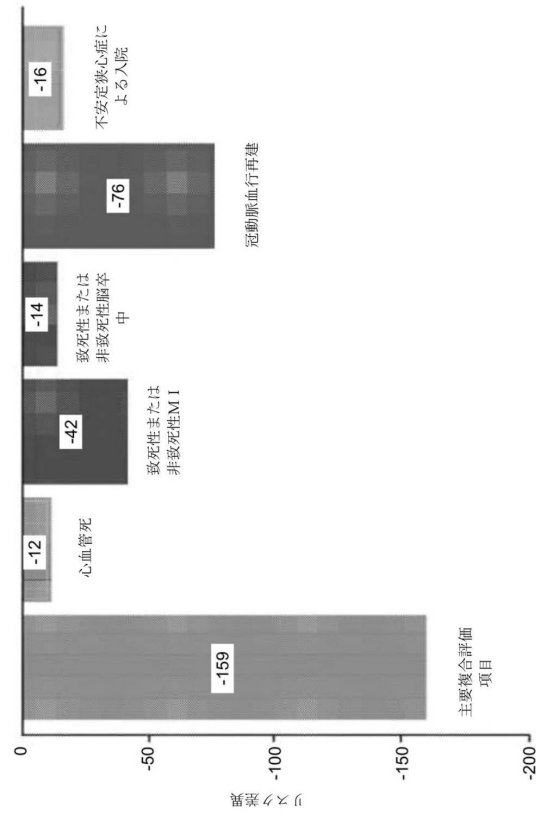
10

20

【 図 5 0 】



【 図 5 1 】



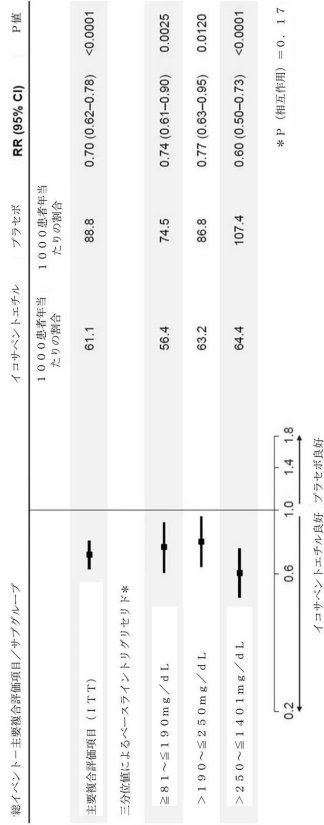
30

40

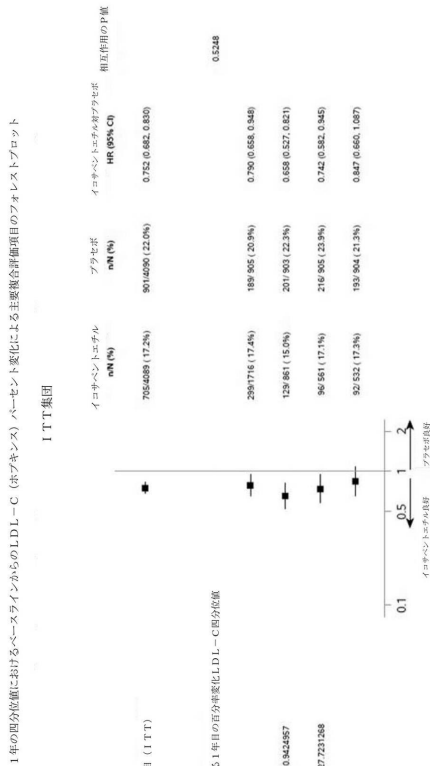
略語：I T I =治療対象；M I =心筋梗塞。分析は、複数の評価項目が単一の日付で発生したか否かにかかわらず検定された合計イベントデータセットに基づく。

50

【 図 5 2 】

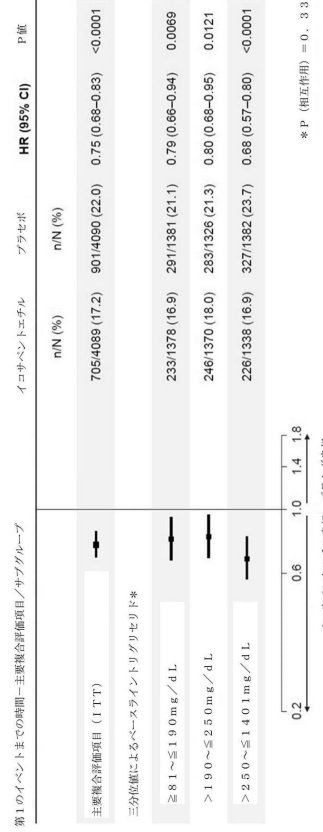


【 図 5 4 】



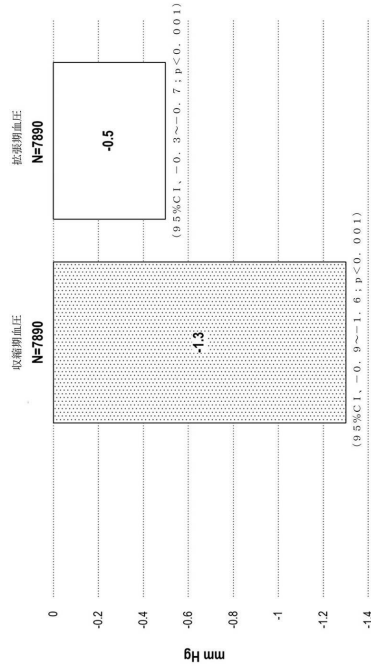
【 図 5 5 】

【 図 5 3 】



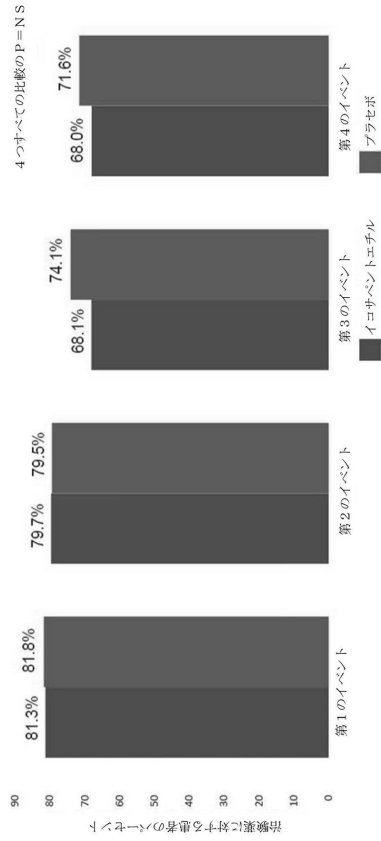
【 図 5 5 】

イコサベントエチル4 g/日によるベースラインからの血圧のプラセボ補正



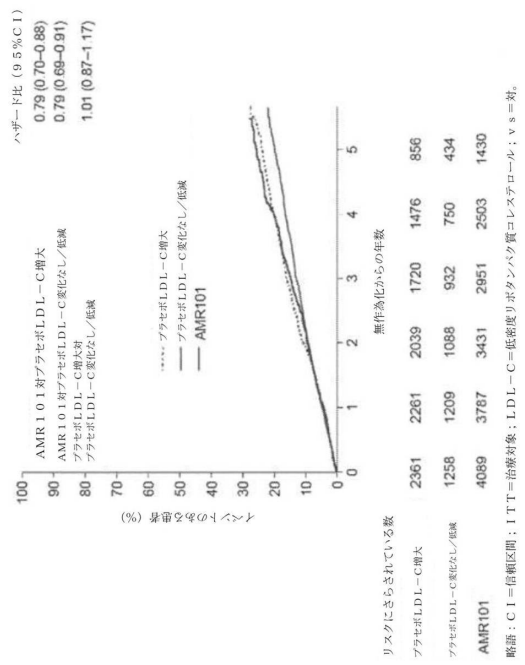
補正の比較のための調整のない事前指定された5倍制片。混合効果モデルによる随時的なベースライン血圧からの変化の反復測定分析。ITT集団、イコサベントエチルn=4089、プラセボn=4091。患者当たりの最大観測回数=6。

【図 5 6】



【図 5 7 A】

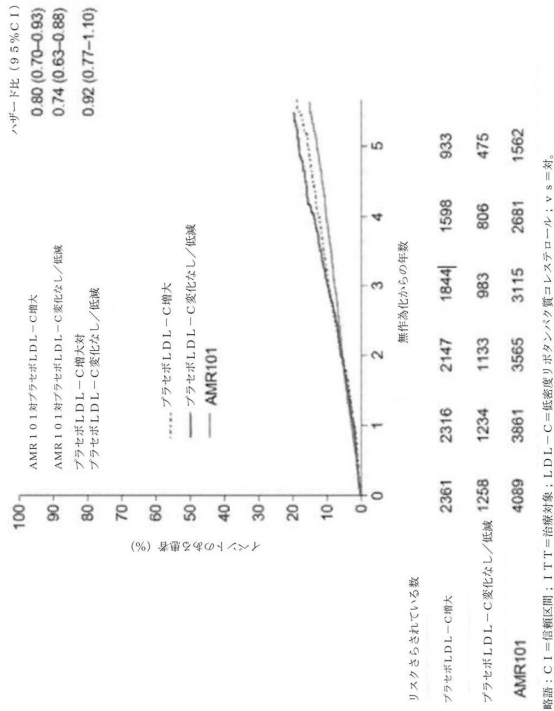
AMR101に対する1年目のLDL-Cの変化によるプラセボの主要評価項目



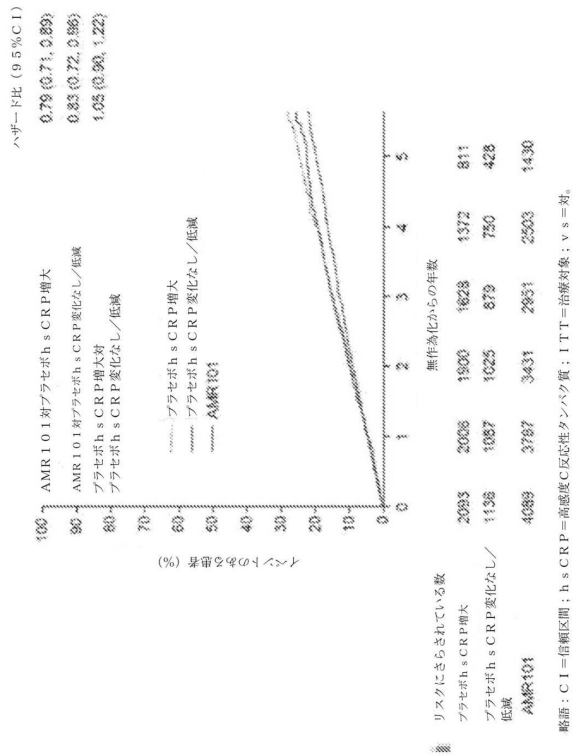
10

20

【図 5 7 B】



【図 5 8 A】



30

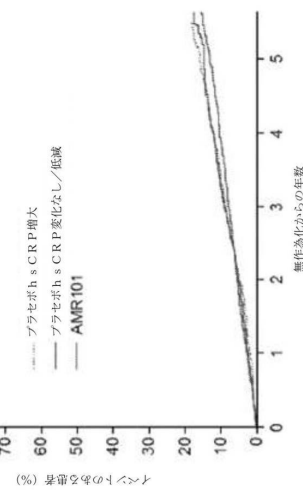
40

50

【 5 8 B 】

ハザード比 (9.5%CI)

AMR101 対プラセボ h s CRP 増大 **0.83 (0.71, 0.95)**
 AMR101 対プラセボ h s CRP 変化なし/低減 **0.85 (0.71, 1.02)**
 プラセボ h s CRP 増大群
 プラセボ h s CRP 変化なし/低減 **1.03 (0.85, 1.24)**



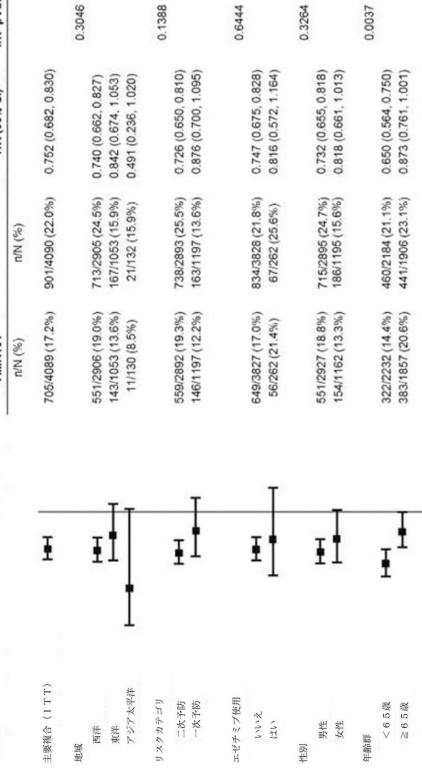
リスクにさらされている数

無作為化からの年数	AMR101	プラセボ h s CRP 増大	プラセボ h s CRP 変化なし/低減
0	2083	2058	1742
1	1136	1111	1081
2	4089	3861	3565
3	3115	2861	2681
4	1562	1489	895
5	482	811	482

略語：CI = 信頼区間；h s CRP = 高感度C反応性タンパク質；ITT = 治療対象；v s = 対。

【 5 9 】

ハザード比 (9.5%CI)



略語：CI = 信頼区間；HR = ハザード比；Int. p = 相対作用；ITT = 治療対象；pVal = p値。

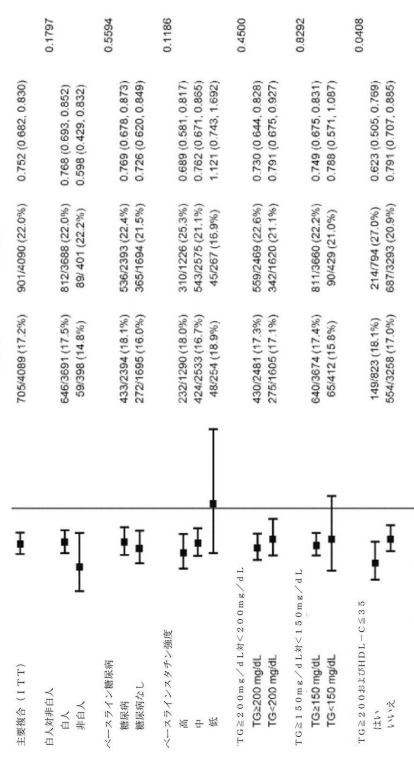
10

20

【 6 0 】

ハザード比 (9.5%CI)

Int. pVal

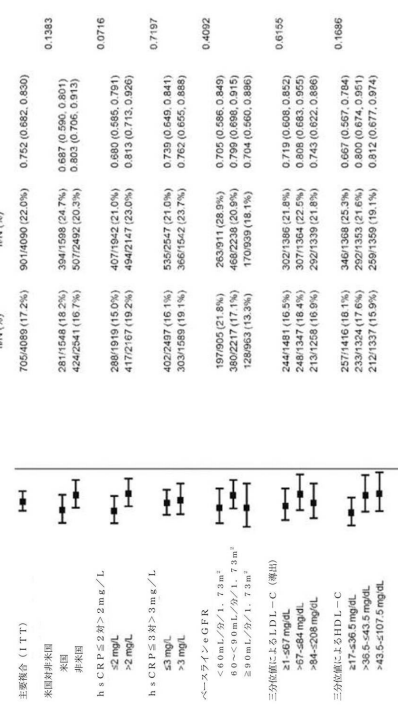


略語：CI = 信頼区間；HDL-C = 高密度リポタンパク質コレステロール；HR = ハザード比；Int. p = 相対作用；ITT = 治療対象；pVal = p値；TG = トリグリセリド；v s = 対。

【 6 1 】

ハザード比 (9.5%CI)

Int. pVal



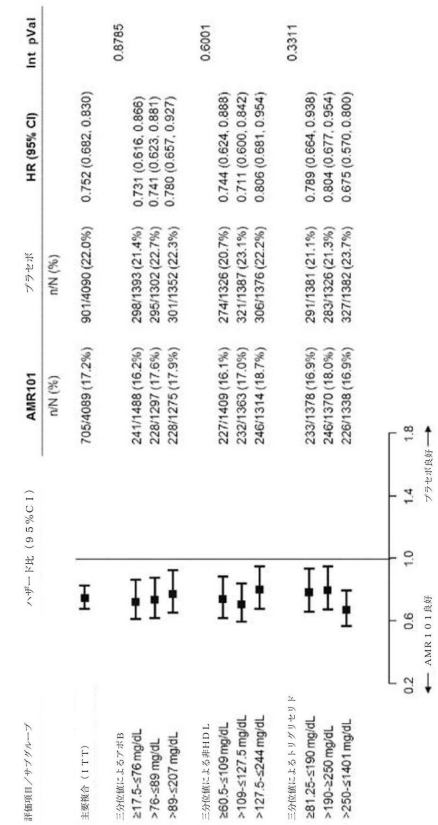
略語：CI = 信頼区間；eGFR = 推定糸球体濾過量；HDL-C = 高密度リポタンパク質コレステロール；HR = ハザード比；Int. p = 相対作用；ITT = 治療対象；LDL-C = 低密度リポタンパク質コレステロール；pVal = p値；v s = 対。

30

40

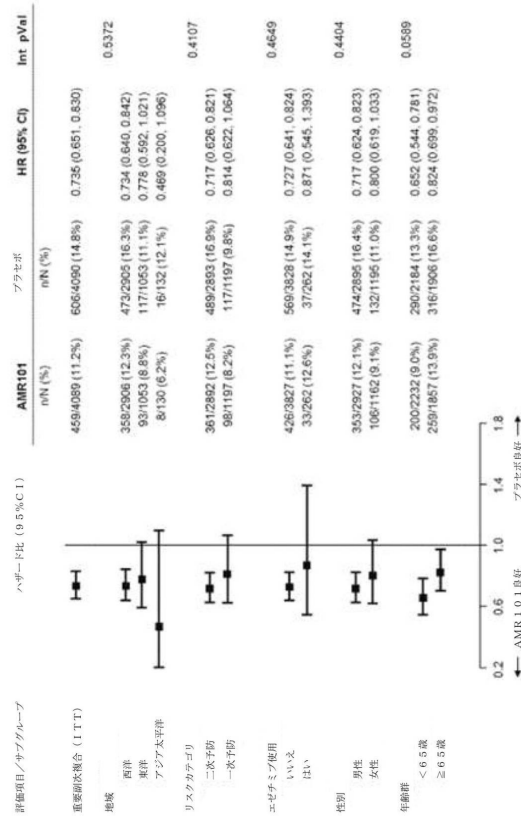
50

【 6 2 】



脚注: AMR101はプラセボに比べて高感度リポタンパク質コレステロール; HR=相対効果; Int. pVal=p値; TG=トリグリセリド

【 6 3 】

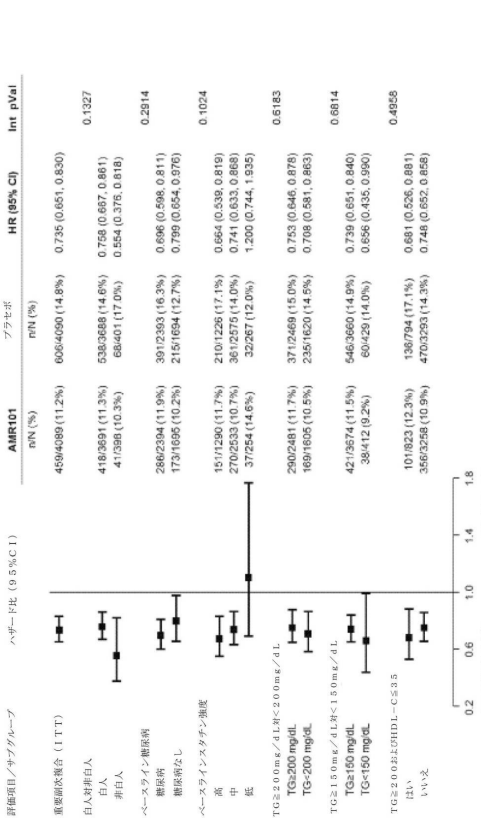


脚注: CI=信頼区間; HR=相対効果; Int. pVal=p値

10

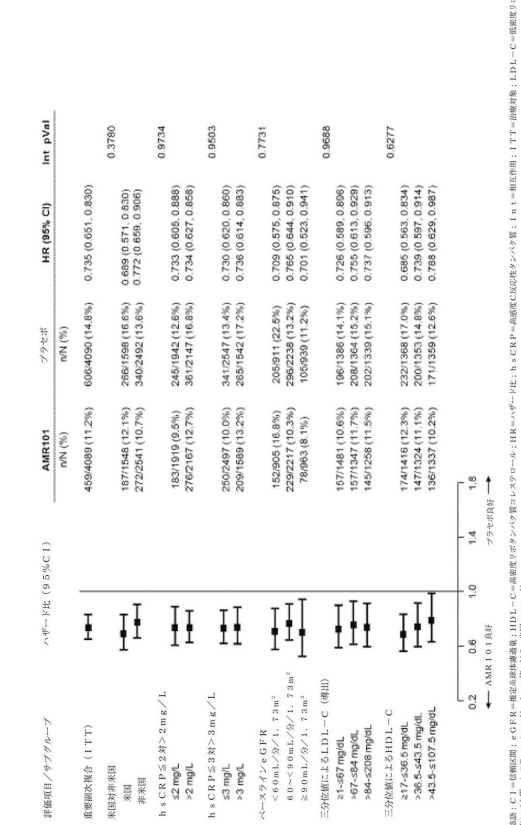
20

【 6 4 】



脚注: CI=信頼区間; HDL=高密度リポタンパク質コレステロール; HR=相対効果; pVal=p値; TG=トリグリセリド; vs=対照

【 6 5 】



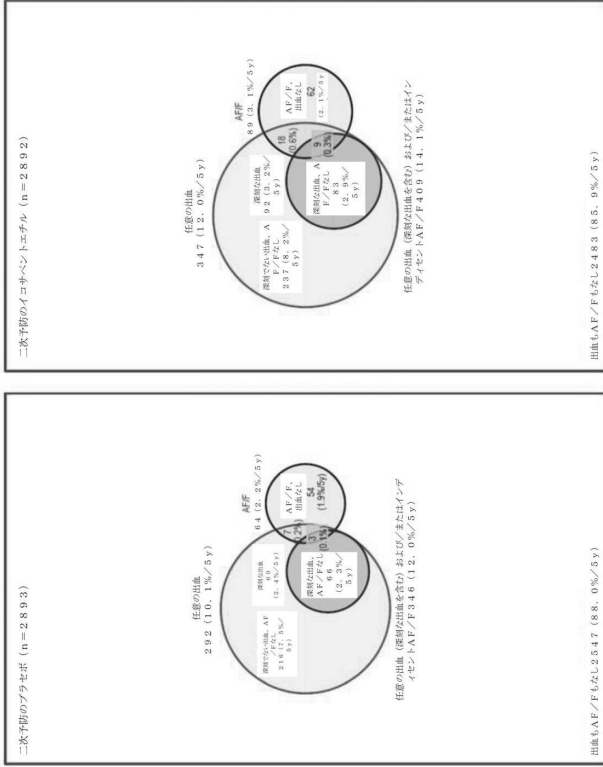
脚注: CI=信頼区間; eGFR=推定糸球体濾過量; HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール; HR=相対効果; Int. pVal=p値; LDL-C=低密度リポタンパク質コレステロール; pVal=p値; vs=対照

30

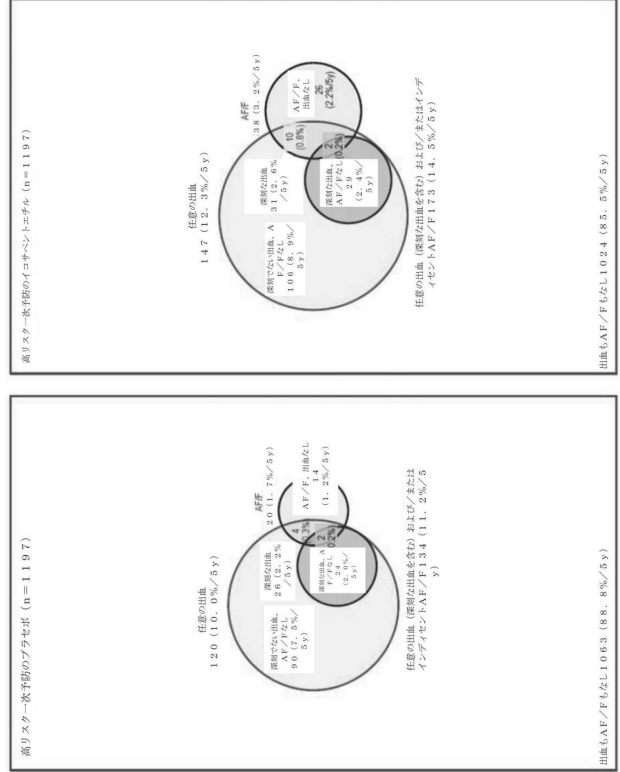
40

50

【 図 6 9 B 】



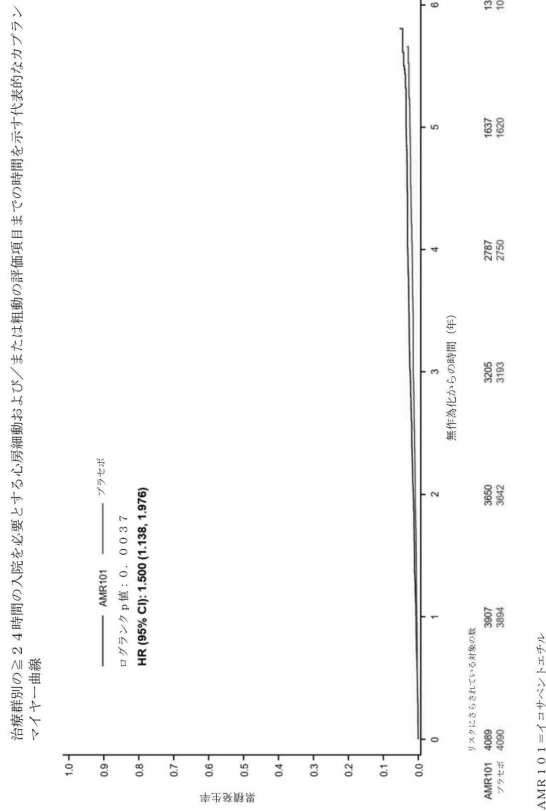
【 図 6 9 C 】



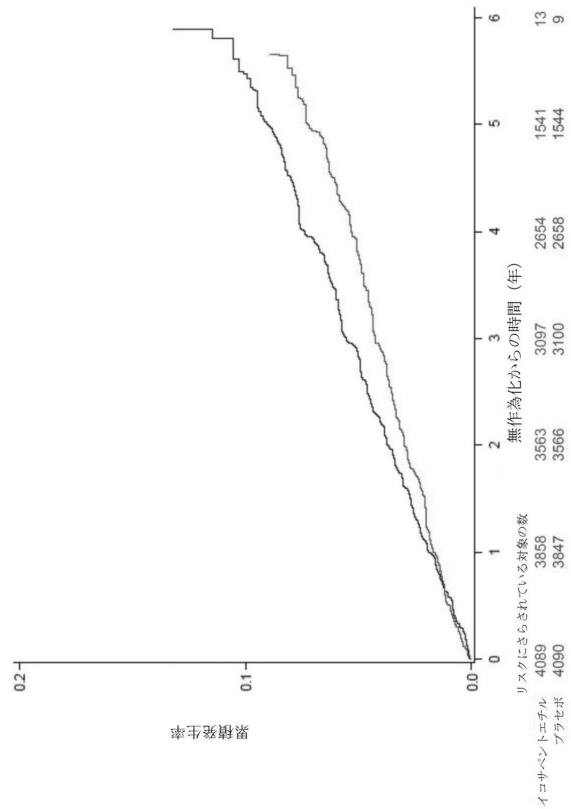
10

20

【 図 7 0 A 】



【 図 7 0 B 】

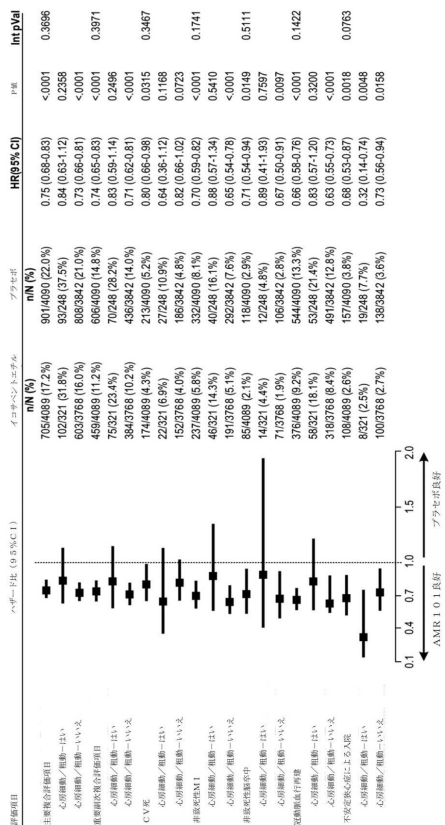


30

40

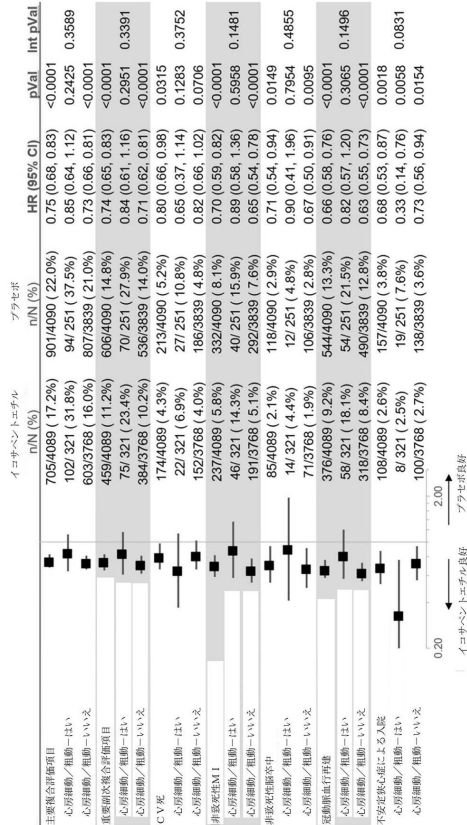
50

【 図 7 1 】



注：すべての治療中に発生し、積極的に抑えられる心房細動/心房粗動を含む。
 注：イベントのある対象者の数 (n) は、各治療群 (N) 内のITT集団のイベントのある対象者の数である。
 ロラランクトルは、地理的領域、CVリスクカテゴリー、およびエッセナミブの使用によって層別化されるサブグループに基づき、ハザード比が 0.50 未満の層に属する患者にのみ投与される。CVリスクカテゴリー、地理的領域、CVリスクカテゴリー、およびエッセナミブの使用に基づき、層別化される。

【 図 7 2 】



注：すべての治療中に発生し、積極的に抑えられる心房細動/心房粗動を含む。
 注：イベントのある対象者の数 (n) は、各治療群 (N) 内のITT集団のイベントのある対象者の数である。
 ロラランクトルは、地理的領域、CVリスクカテゴリー、およびエッセナミブの使用によって層別化されるサブグループに基づき、ハザード比が 0.50 未満の層に属する患者にのみ投与される。CVリスクカテゴリー、地理的領域、CVリスクカテゴリー、およびエッセナミブの使用に基づき、層別化される。

10

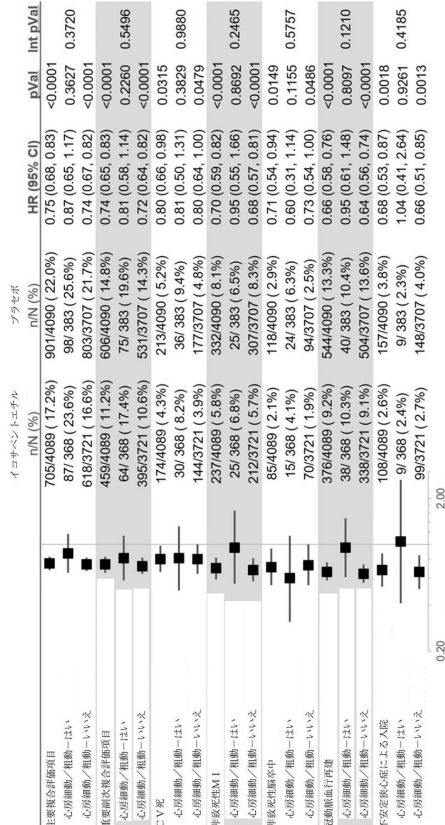
20

30

40

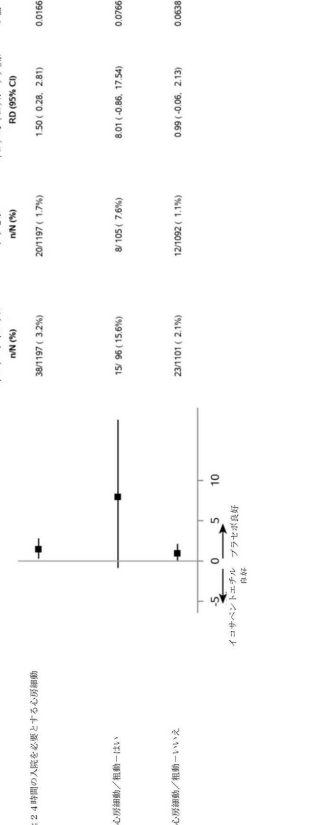
50

【 図 7 3 】



注：すべての治療中に発生し、積極的に抑えられる心房細動/心房粗動を含む。
 注：イベントのある対象者の数 (n) は、各治療群 (N) 内のITT集団のイベントのある対象者の数である。
 ロラランクトルは、地理的領域、CVリスクカテゴリー、およびエッセナミブの使用によって層別化されるサブグループに基づき、ハザード比が 0.50 未満の層に属する患者にのみ投与される。CVリスクカテゴリー、地理的領域、CVリスクカテゴリー、およびエッセナミブの使用に基づき、層別化される。

【 図 7 4 】



注：すべての治療中に発生し、積極的に抑えられる心房細動/心房粗動を含む。
 注：イベントのある対象者の数 (n) は、各治療群 (N) 内のITT集団のイベントのある対象者の数である。
 ロラランクトルは、地理的領域、CVリスクカテゴリー、およびエッセナミブの使用によって層別化されるサブグループに基づき、ハザード比が 0.50 未満の層に属する患者にのみ投与される。CVリスクカテゴリー、地理的領域、CVリスクカテゴリー、およびエッセナミブの使用に基づき、層別化される。

10

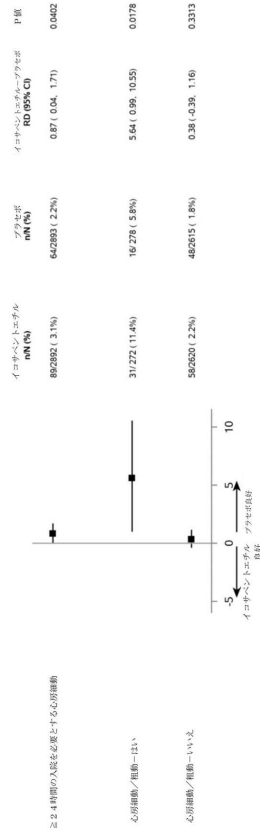
20

30

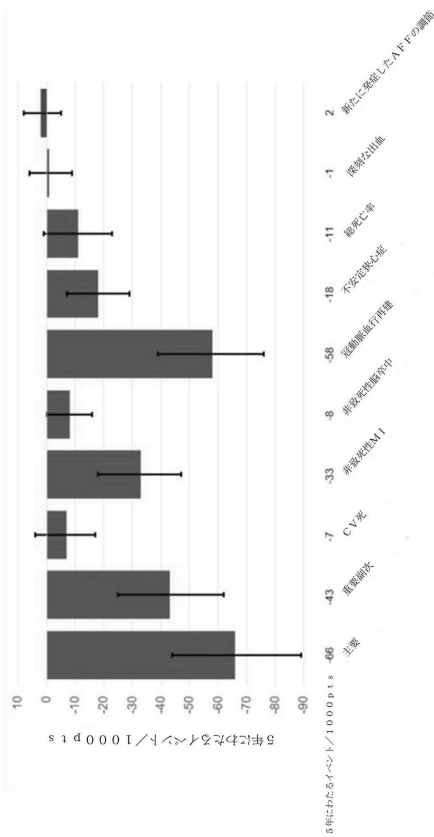
40

50

【 図 7 5 】



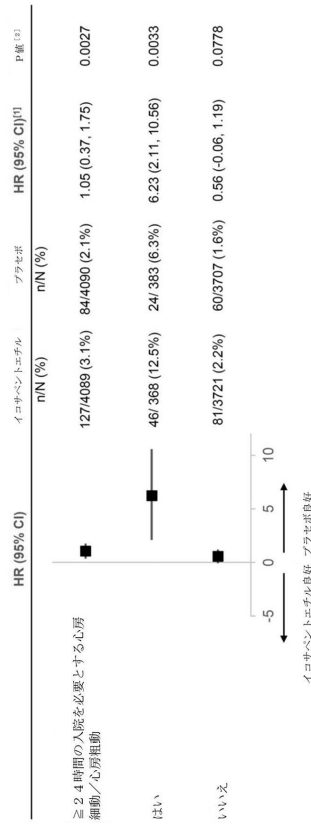
【 図 7 7 】



10

20

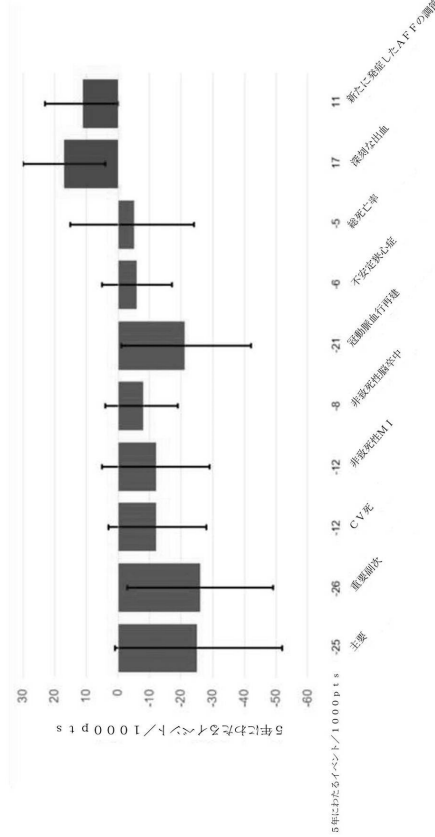
【 図 7 6 】



1) 各サブグループのロジック検定の統計およびP値は、 Kaplan-Meier分析から報告され、 地理的領域、 CVリスク分類、 およびセザミブの使用によって層別化される。 各サブグループのハザード比および95% CIは、 非変量としての治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、 地理的領域、 CVリスク分類、 およびセザミブの使用によって層別化される。

2) サブグループ相互作用による治療のP値は、 治療、 サブグループ、 および変量としてのサブグループ相互作用による治療を有する Cox 比例ハザードモデルから報告され、 地理的領域、 CVリスク分類、 およびセザミブの使用によって層別化される。

【 図 7 8 】

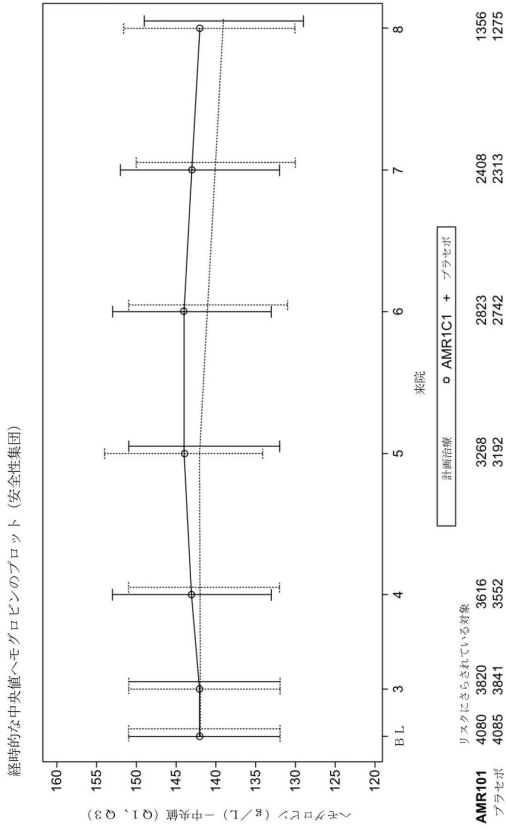


30

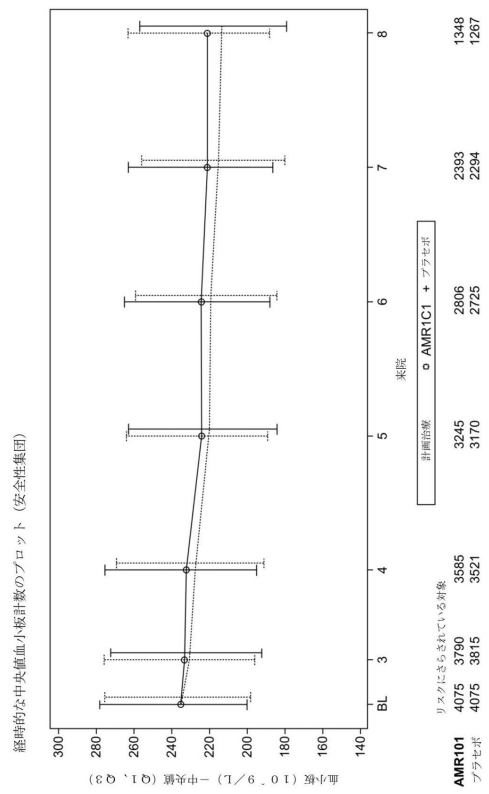
40

50

【 図 7 9 】



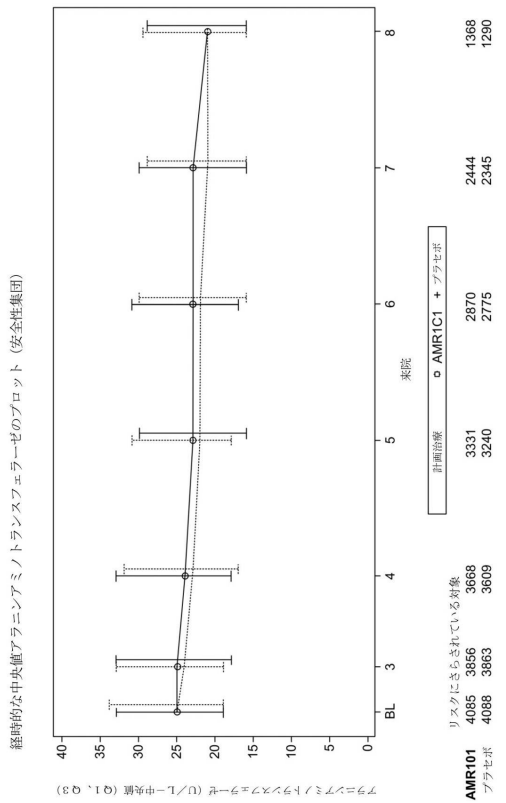
【 図 8 0 】



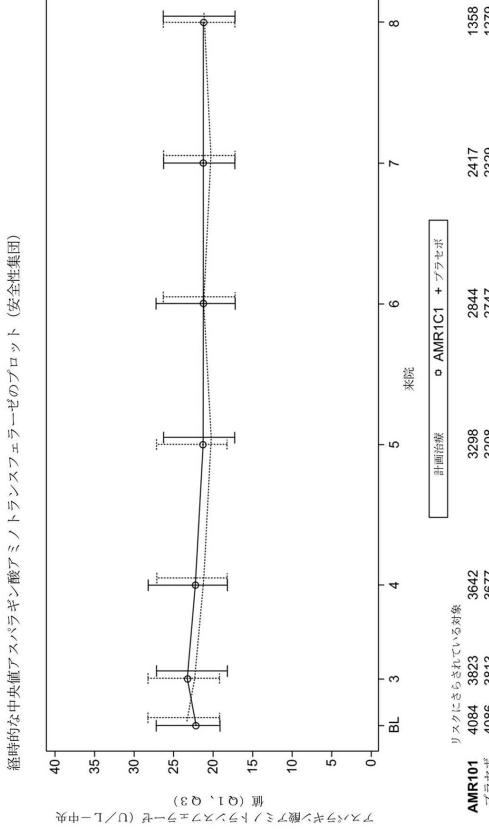
10

20

【 図 8 1 】



【 図 8 2 】



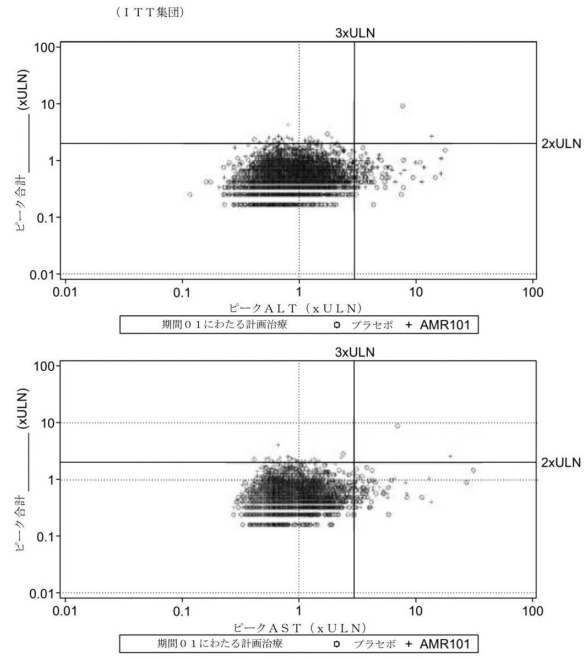
30

40

50

【 83 】

ALTまたはASTのピーク値対総ビリルビンのピーク値の分布のプロット—薬物性の深刻な肝毒性の評価



10

20

略語：ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ITT=治療対象；ULN=正常上限；vs=対。

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 20/60274
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61P 9/00, A61P 9/10, A61P 9/04, A61P 9/06 (2020.01) CPC - A61P 9/00, A61P 9/10, A61P 9/04, A61P 9/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/0287546 A1 (AMARIN PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED) 6 October 2016 (06.10.2016); abstract; para [0004], [0012], [0128], [0132], claim 6	1-8, 11-16
Y	Li et al., Lipid profile and incidence of atrial fibrillation: A prospective cohort study in China, Wiley Clinical Cardiology, March 2018, Vol. 41, No 3, pp 314-320; abstract	1-8, 11-16
Y	WO 2014/205310 A2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 24 December 2014 (24.12.2014); abstract; para [0036]	1-8, 11-13
Y	US 2005/0215625 A9 (NESSELROAD) 29 September 2005 (29.09.2005); abstract; para [0011]	7-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "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 6 January 2021		Date of mailing of the international search report 05 FEB 2021
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. 571-273-8300		Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/60274

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 9, 10, 17-22
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

- Remark on Protest
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

フロントページの続き

(32)優先日 令和1年11月13日(2019.11.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/934,952

(32)優先日 令和1年11月13日(2019.11.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/948,058

(32)優先日 令和1年12月13日(2019.12.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/976,683

(32)優先日 令和2年2月14日(2020.2.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),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,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,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,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スティック , ロング ワーフ ドライブ 1 4 8

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA36 ZC75

4C086 AA01 AA02 BA19 MA02 MA03 MA04 NA05 ZA36 ZC75

4C206 AA01 AA02 DA05 MA02 MA03 MA05 NA05 ZA36 ZC75