

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6419927号
(P6419927)

(45) 発行日 平成30年11月7日 (2018. 11. 7)

(24) 登録日 平成30年10月19日 (2018. 10. 19)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/232 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/505 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/40 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/366 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/397 (2006. 01)

A 6 1 K 31/232
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/366
 A 6 1 K 31/397

請求項の数 12 外国語出願 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-216074 (P2017-216074)
 (22) 出願日 平成29年11月9日 (2017. 11. 9)
 (62) 分割の表示 特願2014-551390 (P2014-551390)
 の分割
 原出願日 平成25年1月7日 (2013. 1. 7)
 (65) 公開番号 特開2018-65816 (P2018-65816A)
 (43) 公開日 平成30年4月26日 (2018. 4. 26)
 審査請求日 平成29年12月8日 (2017. 12. 8)
 (31) 優先権主張番号 61/584, 013
 (32) 優先日 平成24年1月6日 (2012. 1. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/670, 408
 (32) 優先日 平成24年7月11日 (2012. 7. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514171186
 アマリン ファーマシューティカルス ア
 イルランド リミテッド
 アイルランド国 2 ダブリン アッパー
 ペンブローク ストリート 28-32
 ペンブローク ハウス 2
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 メハル マンク
 英国 イングランド ウオーセスターシャ
 イアー ビー47 5ピーエス パーミン
 ガム ハリウッド ハリウッド ドライブ
 2 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 対象の高感度 (HS-CRP) のレベルを低下させる組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 200 mg / dl ~ 約 500 mg / dl の空腹時ベースライントリグリセリド値を有する対象において h s - C R P 値を減少させるための医薬の製造におけるエイコサペンタエン酸の使用であって、該医薬は、該対象の h s - C R P 値を減少させるのに効果的な期間、1日当たり約 4 g のエイコサペンタエン酸エチルを該対象に投与するように用いられ、該対象が、約 5 ~ 約 40 mg / 日のロスバスタチン、約 10 ~ 約 80 mg / 日のアトルバスタチン、約 20 ~ 約 80 mg / 日のシンバスタチン、または約 10 ~ 約 80 mg / 日のシンバスタチンおよび約 5 ~ 約 10 mg / 日のエゼチミブを用いるスタチン併用療法を受けている、前記使用。

【請求項 2】

前記医薬が、前記対象に 1 日当たり 1 ~ 4 回投与される、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

前記対象に前記医薬を投与する前に、該対象のベースライン脂質プロファイルが測定される、請求項 1 記載の使用。

【請求項 4】

前記期間が、約 12 週間であり、(a) トリグリセリド値をベースラインに比して減少させる；(b) I C A M - 1 値をベースラインに比して減少させる；(c) o x - L D L 値をベースラインに比して減少させる；(d) I L - 6 値をベースラインに比して減少させる；および/または (e) h s - C R P 値をベースラインに比して減少させる効果を有

する、請求項 1 記載の使用。

【請求項 5】

前記医薬を投与した後の前記対象が、(a) ベースラインに比して少なくとも約 5 % のプラセボ補正したトリグリセリド値減少；(b) ベースラインに比して、10 % 未満のプラセボ補正した ICAM-1 値増大もしくは少なくとも約 1 % のプラセボ補正した ICAM-1 値減少；(c) ベースラインに比して、10 % 未満のプラセボ補正した ox-LDL 値増大もしくは少なくとも約 1 % のプラセボ補正した ox-LDL 値減少；(d) ベースラインに比して、10 % 未満のプラセボ補正した Lp-PLA₂ 値増大もしくは少なくとも 1 % のプラセボ補正した Lp-PLA₂ 値減少；(e) ベースラインに比して、15 % 未満のプラセボ補正した IL-6 値増大もしくは少なくとも 1 % のプラセボ補正した IL-6 値減少；および／または (f) ベースラインに比して少なくとも 5 % のプラセボ補正した hs-CRP 値減少のうちの 1 つ以上を示す、請求項 1 記載の使用。

10

【請求項 6】

前記対象が、糖尿病である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 7】

約 200 mg / dl ～ 約 500 mg / dl の空腹時ベースライントリグリセリド値を有する対象において hs-CRP 値を減少させるための、エイコサペンタエン酸エチルを含む医薬組成物であって、該医薬組成物は、該対象の hs-CRP 値を減少させるのに効果的な期間、1 日当たり約 4 g のエイコサペンタエン酸エチルを該対象に投与するように用いられ、該対象が、約 5 ～ 約 40 mg / 日のロスバスタチン、約 10 ～ 約 80 mg / 日の

20

【請求項 8】

前記対象に 1 日当たり 1 ～ 4 回投与される、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記対象に前記医薬組成物を投与する前に、該対象のベースライン脂質プロファイルが測定される、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記期間が、約 12 週間であり、(a) トリグリセリド値をベースラインに比して減少させる；(b) ICAM-1 値をベースラインに比して減少させる；(c) ox-LDL 値をベースラインに比して減少させる；(d) IL-6 値をベースラインに比して減少させる；および／または (e) hs-CRP 値をベースラインに比して減少させる効果を有する、請求項 7 記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

前記医薬組成物を投与した後の前記対象が、(a) ベースラインに比して少なくとも約 5 % のプラセボ補正したトリグリセリド値減少；(b) ベースラインに比して、10 % 未満のプラセボ補正した ICAM-1 値増大もしくは少なくとも約 1 % のプラセボ補正した ICAM-1 値減少；(c) ベースラインに比して、10 % 未満のプラセボ補正した ox-LDL 値増大もしくは少なくとも約 1 % のプラセボ補正した ox-LDL 値減少；(d)

40

【請求項 12】

前記対象が、糖尿病である、請求項 7 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

50

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な死因のひとつである。米国だけでも7,000万人以上が、特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めた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。

【発明の概要】

【0002】

本開示は全般的には、EPAまたはその誘導体（例えば、エチルーEPA）を含む医薬組成物および例えば、ヘモグロビンA_{1c}（HbA_{1c}）値が比較的高く約4.90%～9.50%または少なくとも約6.8%である対象を含めた対象の高感度CRP（hs-CRP）値を低下させる方法でのこのような組成物の使用を提供する。このような組成物は、hs-CRP値の増大／上昇を特徴とする疾患または障害（例えば、炎症性または心血管系の疾患または障害）の治療に有用であり得る。

10

【0003】

各種実施形態において、本開示は、エイコサペンタエン酸またはその誘導体（例えば、エイコサペンタエン酸エチル）を存在する全脂肪酸少なくとも約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%または少なくとも約99重量%含む医薬組成物を1日当たり約1g～約4g、ベースラインまたはプラセボ対照と比較してhs-CRP値に効果的な期間（例えば、約12週間）対象に投与することによって、HbA_{1c}値が約4.90%～約9.50%または少なくとも約6.8%の対象の高感度CRP（hs-CRP）値を低下させる方法を提供する。

20

【0004】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、本開示は、必要とする対象の高感度CRP（hs-CRP）を低下させる方法を提供し、この方法は、hs-CRPを低下させるのに効果的な期間、1日当たりEPAまたはその誘導体を約3g～約5g（例えば、約4g）含む医薬組成物を対象に投与することを含む。任意選択で、対象はスタチン併用療法または安定なスタチン療法を受けている。

【0005】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象に組成物を12週間連日投与し、プラセボ対照にEPA療法を併用せずに安定なスタチン療法を12週間維持すると、対象はプラセボ対照よりも少なくとも5%低い、少なくとも10%低い、少なくとも15%低い、少なくとも20%低いまたは少なくとも25%低いhs-CRP値を示す。一実施形態では、プラセボ対照は、HbA_{1c}値が比較的高く約5.00%～8.50%または少なくとも約6.8%である。

30

【0006】

各種実施形態において、本発明は心血管関連の疾患を治療および／または予防する方法、具体的には、必要とする対象にエイコサペンタエン酸またはその誘導体を含む医薬組成物を投与することを含む、血中脂質治療の方法を提供する。一実施形態では、組成物は脂肪酸の約10重量%以下、約5重量%以下または3重量%以下のドコサヘキサエン酸またはその誘導体（例えば、エステル）を含有するか、ドコサヘキサエン酸またはその誘導体を実質的に含有しないか、ドコサヘキサエン酸またはその誘導体を全く含有しない。別の実施形態では、エイコサペンタエン酸エチルエステルが、組成物中に存在する全脂肪酸の少なくとも約95重量%を占め、組成物は、エイコサペンタエン酸エチルエステル以外の脂肪酸を全脂肪酸の4重量%以下含有し、かつ／または組成物は、エイコサペンタエン酸エチルエステルおよびドコサヘキサエン酸（またはその誘導体）以外の少なくとも1種類の脂肪酸を約0.1%～約0.6%含有する。

40

【0007】

一実施形態では、本発明において有用な医薬組成物は、少なくとも95重量%のエイコサペンタエン酸エチル（EPA-E）と、約0.2重量%～約0.5重量%のオクタデカテトラエン酸エチル（ODTA-E）と、約0.05重量%～約0.25重量%のノナエ

50

カペンタエン酸エチル (nonaecapentaenoate ethyl) (NDP A-E) と、約 0.2 重量%~約 0.45 重量%のアラキドン酸エチル (AA-E) と、約 0.3 重量%~約 0.5 重量%のエICOSAテトラエン酸エチル (ETA-E) と、約 0.05%~約 0.32%のヘンエイコサペンタエン酸エチル (HPA-E) とを含むか、これらからなるか、これらから実質的になるものである。別の実施形態では、組成物はカプセル殻内に存在する。別の実施形態では、組成物はドコサヘキサエン酸またはエチル-DHA (DHA-E) などのその誘導体を実質的に含有しないか、全く含有しない。

【0008】

別の実施形態では、本発明は、必要とする対象に本明細書に記載の組成物を 1 日当たり 1 回~約 4 回投与することを含む、中等度ないし重度の高トリグリセリド血症の治療方法を提供する。

10

【0009】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象および/またはプラセボ対照のベースラインのトリグリセリドが約 150~499 mg/dl である。

【0010】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象は安定なスタチン療法を受けている。

【0011】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、医薬組成物は、脂肪酸の少なくとも 96 重量%のエICOSAペンタエン酸エチルを含む。

20

【0012】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、医薬組成物は、DHA またはその誘導体を実質的に含まない。

【0013】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、医薬組成物はカプセルに封入されている。

【0014】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、カプセルはゼラチンを含む。

30

【0015】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象にカプセルを毎日 1~4 個投与する。

【0016】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、スタチンはロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンからなる群より選択される。

【0017】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象およびプラセボ対照はベースラインのボディマスインデックスが 45 kg/m^2 以下である。

40

【0018】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象および/またはプラセボ対照はナイアシン併用療法もフィブラート併用療法も受けていない。

【0019】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象は、ベースラインの座位収縮期血圧が約 160 mmHg 以下であり、ベースラインの座位拡張期血圧が約 100 mmHg 未満である。

50

【0020】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、医薬組成物はエチルーDHAを実質的に含有しない。

【0021】

各種実施形態において、本開示はほかにも、HbA_{1c}値が比較的高く約4.90%～9.50%または少なくとも約6.8%で、ベースラインのトリグリセリドが約150～499mg/dlであり、安定なスタチン療法を受けている対象に、1日当たりEPAまたはその誘導体を約1～約4gを含む医薬組成物を対象に投与することによって、対象の高感度CRP(hs-CRP)値を低下させる方法を提供し、ここでは、対象に組成物を約12週間連日投与すると、対象が、医薬組成物の初回投与前のベースラインhs-CRP値に比して減少したhs-CRP値を示す。

10

【0022】

各種実施形態において、本開示はほかにも、HbA_{1c}値が約4.90%～9.50%または少なくとも約6.8%の対象を選択し、1日当たりEPAまたはその誘導体を約1～約4g含む医薬組成物をその対象に投与することによって、対象の高感度CRP(hs-CRP)値が低下するよう対象を治療する方法を提供し、ここでは、対象に組成物を約12週間連日投与すると、対象が、医薬組成物の初回投与前のベースラインhs-CRP値に比して減少したhs-CRP値を示す。

【0023】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象は、HbA_{1c}値が約5.00～8.50%以上、ベースラインのトリグリセリドが約150～499mg/dlであり安定なスタチン療法を受けているがEPA併用療法を受けていないプラセボ対照に比して、hs-CRP値の少なくとも5%、10%、15%、20%または25%の低下を示す。一実施形態では、プラセボ対照はHbA_{1c}値が約6.8%以上である。

20

【0024】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象および／またはプラセボ対照はベースラインのトリグリセリドが約150～499mg/dlである。

【0025】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象および／またはプラセボ対照は安定なスタチン療法を受けている。

30

【0026】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、医薬組成物は全脂肪酸の少なくとも90重量%のエICOSAPENTAエン酸エチルを含み、DHAまたはその誘導体を実質的に含まない。

【0027】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、医薬組成物は全脂肪酸の少なくとも95重量%のエICOSAPENTAエン酸エチルを含み、エチルーDHAを実質的に含まない。

40

【0028】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、医薬組成物はカプセルに封入されている。

【0029】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象にカプセルを毎日1～4個投与する。

【0030】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、スタチンはロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンからなる群より選択される

50

。

【0031】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象およびプラセボ対照はベースラインのボディマスインデックスが 45 kg/m^2 以下である。

【0032】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象および／またはプラセボ対照はナイアシン併用療法もフィブラート併用療法も受けていない。

【0033】

前述または後述のいずれの実施形態とも使用または組合せが可能な一実施形態では、対象およびプラセボ対照は、ベースラインの座位収縮期血圧が約 160 mmHg 以下であり、ベースラインの座位拡張期血圧が約 100 mmHg 未満である。

【0034】

ここに挙げたものをはじめとする本発明の実施形態を以下でさらに詳細に開示する。

【0035】

前述の要約および後述する本開示の詳細な説明については、添付の図面と併せて読むことで理解が深まるであろう。しかし、本開示は示される正確な配列、例および手段に限定されるものではないことを理解するべきである。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】超高純度EPA 2g/日または4g/日で12週間治療した糖尿病被験者におけるトリグリセリド(TG)値、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)値、非高密度リポタンパク質コレステロール(非HDL-C)値、超低密度リポタンパク質コレステロール(VLDL-C)値、リポタンパク質関連ホスホリパーゼA₂(Lp-PLA₂)値、アポリポタンパク質B(Apo B)値、総コレステロール(TC)値、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)値、超低密度リポタンパク質-TG(VLDL-TG)値、高感度C反応性タンパク質(hs-CRP)値、酸化低密度リポタンパク質(oxLDL)値およびレムナント様粒子コレステロール(RLP-C)値のプラセボ補正した変化パーセント中央値を示すグラフである。

【0037】

【図2】超高純度EPA 4g/日で12週間治療したHbA_{1c}値が6.8%以上の糖尿病被験者、HbA_{1c}値が6.8%未満の糖尿病被験者および全糖尿病被験者(HbA_{1c}値が6.8%以上の被験者およびHbA_{1c}値が6.8%未満の被験者)におけるTG、LDL-C、非HDL-C、VLDL-C、Lp-PLA₂、Apo B、TC、HDL-C、VLDL-TG、hs-CRP、oxLDLおよびRLP-Cのベースライン中央値を示すグラフである。

【0038】

【図3】超高純度EPA 4g/日で12週間治療したHbA_{1c}値が6.8%以上の糖尿病被験者、HbA_{1c}値が6.8%未満の糖尿病被験者および全糖尿病被験者(HbA_{1c}値が6.8%以上の被験者およびHbA_{1c}値が6.8%未満の被験者)におけるTG値、LDL-C値、非HDL-C値、VLDL-C値、Lp-PLA₂値、Apo B値、TC値、HDL-C値、VLDL-TG値、hs-CRP値、oxLDL値およびRLP-C値のプラセボ補正した変化パーセント中央値を示すグラフである。

【0039】

【図4】超高純度EPA 4g/日で12週間治療したHbA_{1c}値が6.8%以上の糖尿病被験者、HbA_{1c}値が6.8%未満の糖尿病被験者および全糖尿病被験者(HbA_{1c}値が6.8%以上の被験者およびHbA_{1c}値が6.8%未満の被験者)における空腹時血漿グルコース(FPG)、ヘモグロビンA_{1c}(HbA_{1c})、インスリンおよびインスリン抵抗性(HOMA-IR)のホメオスタシスモデル評価を含めた糖尿病評価項

10

20

30

40

50

目のプラセボ補正した変化パーセント中央値を示すグラフである。

【0040】

【図5】MARINE試験およびANCHOR試験で2g／日治療群および4g／日治療群に無作為に割り付けた被験者における炎症マーカー5種類のベースラインから試験終了時までのプラセボ補正変化パーセントの中央値を示す図である。

【0041】

【図6A】ANCHOR試験で2g／日治療群および4g／日治療群に無作為に割り付けた被験者におけるhs-CRPのベースラインから試験終了時までのプラセボ補正変化パーセントの中央値をスタチン併用（有り／無し）の関数として示す図である。

【0042】

【図6B】MARINE試験で2g／日治療群および4g／日治療群に無作為に割り付けた被験者におけるhs-CRPのベースラインから試験終了時までのプラセボ補正変化パーセントの中央値をアトルバスタチン、ロスバスタチンまたはシンバスタチン併用の関数として示す図である。

【0043】

【図6C】MARINE試験で2g／日治療群および4g／日治療群に無作為に割り付けた被験者におけるhs-CRPのベースラインから試験終了時までのプラセボ補正変化パーセントの中央値を効果の低いスタチンレジメン、効果が中程度のスタチンレジメンまたは効果の高いスタチンレジメンの関数として示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0044】

本発明は様々な形態で実施することが可能であるが、本開示が本発明の例示として見なされるべきであり、本発明を説明される特定の実施形態に限定することを意図するものではないという理解の下、いくつかの実施形態を以下に記載する。単に便宜的な理由で見出しが記載されているが、いかなる形でも本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。任意の見出しの下に説明される実施形態は他の任意の見出しの下に説明される実施形態と組み合わせることができる。

【0045】

本願に具体的に記される様々な定量値に使用される数値は、特に明記されない限り、記載される範囲内にある最小値および最大値の前に「約」という語を記した場合と同様に近似値として記されるものである。また、範囲の開示は、記載される最小値と最大値の間のあらゆる値を含む連続する範囲およびこのような値によって生じ得る任意の範囲を意図するものである。本明細書にはこのほか、開示される数値を開示される他の任意の数値に分割することによって生じ得るあらゆる比（および任意のこのような比の範囲）が開示される。したがって、当業者には、多数のこのような比、範囲および比の範囲を本明細書に記載される数値から明確に導くことが可能であり、いずれの場合も、このような比、範囲および比の範囲が本発明の各種実施形態の典型的なものであることが理解されよう。

【0046】

一実施形態では、本発明は、必要とする対象、例えば、HbA_{1c}値が約4.9～約10、例えば約4.90%、4.95%、5.00%、5.05%、5.10%、5.15%、5.20%、5.25%、5.30%、5.35%、5.40%、5.45%、5.50%、5.55%、5.60%、5.65%、5.70%、5.75%、5.80%、5.85%、5.90%、5.95%、6.00%、6.05%、6.10%、6.15%、6.20%、6.25%、6.30%、6.35%、6.40%、6.45%、6.50%、6.55%、6.60%、6.65%、6.70%、6.75%、6.80%、6.85%、6.90%、6.95%、7.00%、7.05%、7.10%、7.15%、7.20%、7.25%、7.30%、7.35%、7.40%、7.45%、7.50%、7.55%、7.60%、7.65%、7.70%、7.75%、7.80%、7.85%、7.90%、7.95%、8.00%、8.05%、8.10%、8.15%、8.20%、8.25%、8.30%、8.35%、8.40%、8.45%、8.

50%、8.55%、8.60%、8.65%、8.70%、8.75%、8.80%、8.85%、8.90%、8.95%、9.00%、9.05%、9.10%、9.15%、9.20%、9.25%、9.30%、9.35%、9.40%、9.45%または9.50%以上の対象などにEPAまたはその誘導体を含む組成物を投与することによって、対象の疾患または障害を治療または予防する方法を提供し、ここでは、疾患または障害はhs-CRP値の増大／上昇を特徴とするものである。一実施形態では、対象はHbA_{1c}値が6.8%以上である。関連する実施形態では、疾患または障害は心血管系の疾患または障害である。

【0047】

一実施形態では、本発明は、心血管系疾患を治療および／または予防する方法を提供する。本明細書の「心血管系疾患」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の任意の症状を指す。心血管系の疾患および障害の非限定的な例としては、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、高血圧症、心筋梗塞をはじめとする心血管事象が挙げられる。

【0048】

いくつかの実施形態では、疾患または障害はhs-CRP値の増大を特徴とするものであり、この場合、その疾患または障害のある対象のhs-CRP値が、その疾患または障害のない対象のhs-CRP値に比して増大／上昇している。あるいは、疾患または障害はhs-CRP値の増大を特徴とするものであり、この場合、その疾患または障害のある対象のhs-CRP値が対照試料またはベースラインもしくは閾値に比して上昇している。いくつかの実施形態では、疾患または障害はhs-CRP値の増大を特徴とするものであり、この場合、その疾患または障害のある対象のhs-CRP値が、その疾患または障害のない対象のhs-CRP値（平均値または中央値）よりも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%またはそれ以上大きい。いくつかの実施形態では、疾患または障害はhs-CRP値の増大を特徴とするものであり、この場合、その疾患または障害のある対象のhs-CRP値が、対照試料のhs-CRP値（平均値または中央値）またはベースラインもしくは閾値よりも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%またはそれ以上大きい。本明細書に記載されるベースラインまたは閾値は、2つ以上の対象から得られた平均値または中央値であり得る。

【0049】

所与の疾患または障害に関連する「治療」という用語は、特に限定されないが、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阻止すること；疾患もしくは障害を軽減すること、例えば、疾患もしくは障害を消退させること；または疾患もしくは障害によって引き起こされるか、それによって生じる病態を軽減すること、例えば、疾患もしくは障害の症状を軽減、予防もしくは治療することを包含する。所与の疾患または障害に関連する「予防」という用語は、疾患が発症していない場合に疾患の発症を防ぐこと、障害もしくは疾患に罹患しやすいと考えられるが、未だ障害もしくは疾患があると診断されていない対象に障害もしくは疾患が発症するのを防ぐことおよび／または既に認められる疾患／障害がさらに進行するのを防ぐことを意味する。

【0050】

一実施形態では、本発明は、必要とする対象または対象群、例えば、HbA_{1c}値（対象群の場合はHbA_{1c}値の平均値または中央値）が約4.90%、4.95%、5.00%、5.05%、5.10%、5.15%、5.20%、5.25%、5.30%、5.35%、5.40%、5.45%、5.50%、5.55%、5.60%、5.65%、5.70%、5.75%、5.80%、5.85%、5.90%、5.95%、6.00%、6.05%、6.10%、6.15%、6.20%、6.25%、6.30%、6

． 3 5 %、6． 4 0 %、6． 4 5 %、6． 5 0 %、6． 5 5 %、6． 6 0 %、6． 6 5 %、6． 7 0 %、6． 7 5 %、6． 8 0 %、6． 8 5 %、6． 9 0 %、6． 9 5 %、7． 0 0 %、7． 0 5 %、7． 1 0 %、7． 1 5 %、7． 2 0 %、7． 2 5 %、7． 3 0 %、7． 3 5 %、7． 4 0 %、7． 4 5 %、7． 5 0 %、7． 5 5 %、7． 6 0 %、7． 6 5 %、7． 7 0 %、7． 7 5 %、7． 8 0 %、7． 8 5 %、7． 9 0 %、7． 9 5 %、8． 0 0 %、8． 0 5 %、8． 1 0 %、8． 1 5 %、8． 2 0 %、8． 2 5 %、8． 3 0 %、8． 3 5 %、8． 4 0 %、8． 4 5 %、8． 5 0 %、8． 5 5 %、8． 6 0 %、8． 6 5 %、8． 7 0 %、8． 7 5 %、8． 8 0 %、8． 8 5 %、8． 9 0 %、8． 9 5 %、9． 0 0 %、9． 0 5 %、9． 1 0 %、9． 1 5 %、9． 2 0 %、9． 2 5 %、9． 3 0 %、9． 3 5 %、9． 4 0 %、9． 4 5 %または9． 5 0 %以上の対象または対照群などに本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む、血中脂質療法の方法を提供する。一実施形態では、対象または対象群はHbA_{1c}値が約6． 8 %以上である。別の実施形態では、対象または対象群に高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症および／またはトリグリセリドの超高値が認められる。

10

【0051】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライントリグリセリド値（または対象群の場合はベースライントリグリセリド値の平均値もしくは中央値）が約150mg/dl～約499mg/dlである。一実施形態では、対象または対象群はHbA_{1c}値が6． 8 %以上である。別の実施形態では、対象または対象群は、安定なスタチン療法を受けていてもベースラインLDL-C値（またはベースラインLDL-C値の平均値もしくは中央値）が約40mg/dl～約115または約40～約100mg/dlである。

20

【0052】

一実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、スタチン療法、例えば、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはシンバスタチン療法（エゼチミブの有無を問わない）を併用している。別の実施形態では、対象は、EPA療法開始時に安定なスタチン療法を併用している。

【0053】

別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、ボディマシンドекス（BMIまたはBMI平均値）が約45kg/m²以下である。

30

【0054】

一実施形態では、本開示は、HbA_{1c}値が約4． 9 0 %、4． 9 5 %、5． 0 0 %、5． 0 5 %、5． 1 0 %、5． 1 5 %、5． 2 0 %、5． 2 5 %、5． 3 0 %、5． 3 5 %、5． 4 0 %、5． 4 5 %、5． 5 0 %、5． 5 5 %、5． 6 0 %、5． 6 5 %、5． 7 0 %、5． 7 5 %、5． 8 0 %、5． 8 5 %、5． 9 0 %、5． 9 5 %、6． 0 0 %、6． 0 5 %、6． 1 0 %、6． 1 5 %、6． 2 0 %、6． 2 5 %、6． 3 0 %、6． 3 5 %、6． 4 0 %、6． 4 5 %、6． 5 0 %、6． 5 5 %、6． 6 0 %、6． 6 5 %、6． 7 0 %、6． 7 5 %、6． 8 0 %、6． 8 5 %、6． 9 0 %、6． 9 5 %、7． 0 0 %、7． 0 5 %、7． 1 0 %、7． 1 5 %、7． 2 0 %、7． 2 5 %、7． 3 0 %、7． 3 5 %、7． 4 0 %、7． 4 5 %、7． 5 0 %、7． 5 5 %、7． 6 0 %、7． 6 5 %、7． 7 0 %、7． 7 5 %、7． 8 0 %、7． 8 5 %、7． 9 0 %、7． 9 5 %、8． 0 0 %、8． 0 5 %、8． 1 0 %、8． 1 5 %、8． 2 0 %、8． 2 5 %、8． 3 0 %、8． 3 5 %、8． 4 0 %、8． 4 5 %、8． 5 0 %、8． 5 5 %、8． 6 0 %、8． 6 5 %、8． 7 0 %、8． 7 5 %、8． 8 0 %、8． 8 5 %、8． 9 0 %、8． 9 5 %、9． 0 0 %、9． 0 5 %、9． 1 0 %、9． 1 5 %、9． 2 0 %、9． 2 5 %、9． 3 0 %、9． 3 5 %、9． 4 0 %、9． 4 5 %または9． 5 0 %以上の対象に1日当たりEPA（例えば、高純度または超高純度EPA）を約1g～約4g含む医薬組成物を投与することによって対象の高感度CRP（hs-CRP）値を低下させる方法を提供し、ここでは、対象に組成物を約12週間連日投与すると、対象がhs-CRPの減少を示す。一実施形態では、対象はHbA_{1c}値が6． 8 %以上である。一実施形態では、対象はベースライントリグ

40

50

リセリドが約150～499mg/dlである。別の実施形態では、対象はスタチン療法、例えば安定なスタチン療法を受けている。また別の実施形態では、対象に組成物を12週間連日投与し、プラセボ対照にEPA療法を併用せずに安定なスタチン療法を12週間維持すると、対象はプラセボ対照よりも少なくとも5%低い、少なくとも10%低い、少なくとも15%低い、少なくとも20%低い、少なくとも25%低い、少なくとも30%低い、少なくとも35%低い、少なくとも40%低い、少なくとも50%低い、少なくとも55%低い、少なくとも60%低い、少なくとも65%低い、少なくとも70%低いまたは少なくとも75%低いhs-CRP値を示す。

【0055】

別の実施形態では、本開示はほかにも、HbA_{1c}値が約4.90%、4.95%、5.00%、5.05%、5.10%、5.15%、5.20%、5.25%、5.30%、5.35%、5.40%、5.45%、5.50%、5.55%、5.60%、5.65%、5.70%、5.75%、5.80%、5.85%、5.90%、5.95%、6.00%、6.05%、6.10%、6.15%、6.20%、6.25%、6.30%、6.35%、6.40%、6.45%、6.50%、6.55%、6.60%、6.65%、6.70%、6.75%、6.80%、6.85%、6.90%、6.95%、7.00%、7.05%、7.10%、7.15%、7.20%、7.25%、7.30%、7.35%、7.40%、7.45%、7.50%、7.55%、7.60%、7.65%、7.70%、7.75%、7.80%、7.85%、7.90%、7.95%、8.00%、8.05%、8.10%、8.15%、8.20%、8.25%、8.30%、8.35%、8.40%、8.45%、8.50%、8.55%、8.60%、8.65%、8.70%、8.75%、8.80%、8.85%、8.90%、8.95%、9.00%、9.05%、9.10%、9.15%、9.20%、9.25%、9.30%、9.35%、9.40%、9.45%または9.50%以上、ベースライントリグリセリドが約150～499mg/dlであり、安定なスタチン療法を受けている対象に1日当たりEPA（例えば、超高純度EPA）を約1g～約4g含む医薬組成物を投与することによって対象の高感度CRP（hs-CRP）値を低下させる方法を提供し、ここでは、対象に組成物を約12週間連日投与すると、対象は、医薬組成物の投与開始前のベースラインhs-CRP値に比してhs-CRPの減少を示す。一実施形態では、対象はHbA_{1c}値が6.8%以上である。一実施形態では、対象はベースライントリグリセリドが約150～499mg/dlである。別の実施形態では、対象はスタチン療法または安定なスタチン療法を受けている。

【0056】

別の実施形態では、本開示はほかにも、HbA_{1c}値が約4.90%、4.95%、5.00%、5.05%、5.10%、5.15%、5.20%、5.25%、5.30%、5.35%、5.40%、5.45%、5.50%、5.55%、5.60%、5.65%、5.70%、5.75%、5.80%、5.85%、5.90%、5.95%、6.00%、6.05%、6.10%、6.15%、6.20%、6.25%、6.30%、6.35%、6.40%、6.45%、6.50%、6.55%、6.60%、6.65%、6.70%、6.75%、6.80%、6.85%、6.90%、6.95%、7.00%、7.05%、7.10%、7.15%、7.20%、7.25%、7.30%、7.35%、7.40%、7.45%、7.50%、7.55%、7.60%、7.65%、7.70%、7.75%、7.80%、7.85%、7.90%、7.95%、8.00%、8.05%、8.10%、8.15%、8.20%、8.25%、8.30%、8.35%、8.40%、8.45%、8.50%、8.55%、8.60%、8.65%、8.70%、8.75%、8.80%、8.85%、8.90%、8.95%、9.00%、9.05%、9.10%、9.15%、9.20%、9.25%、9.30%、9.35%、9.40%、9.45%または9.50%以上の対象を選択し、1日当たりEPA（例えば超高純度EPA）を約1g～約4g含む医薬組成物を対象に投与することによって対象の高感度CRP（hs-CRP）値を低下させる治療方法を提供し、こ

10

20

30

40

50

では、対象に組成物を約12週間連日投与すると、対象は、医薬組成物の投与開始前のベースラインhs-CRP値に比してhs-CRPの減少を示す。一実施形態では、対象はHbA_{1c}値が6.8%以上である。一実施形態では、対象はベースライントリグリセリドが約150~499mg/dlである。別の実施形態では、対象は安定なスタチン療法を受けている。

【0057】

本明細書の「安定なスタチン療法」という用語は、問題とする対象、対象群、対照または対照群がベースラインの空腹時トリグリセリド測定前（「適格性判断期間」）の少なくとも4週間、安定な1日量のスタチン（例えば、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはシンバスタチン）を服用していることを意味する。例えば、安定なスタチン療法を受けている対象または対照がベースラインの空腹時トリグリセリド測定の直前の少なくとも4週間、一定の1日用量（すなわち、毎日同じ用量）のスタチンを投与されている場合が考えられる。一実施形態では、適格性判断期間中、対象および対照のLDL-Cを約40mg/dl~約115mg/dlまたは約40mg/dl~約100mg/dlに維持する。次いで、ベースライン後の12週間、対象および対照に安定なスタチン用量を継続する。

10

【0058】

一実施形態では、約1mg~約500mg、約5mg~約200mgまたは約10mg~約100mg、例えば、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mgまたは約10mg；約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、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または約500mgの量のスタチンを対象および対照に投与する。別の実施形態では、対象（および任意選択で対照）は、安定なスタチン療法を受けていてもベースラインLDL-C値が約40mg/dl~約115mg/dlまたは約40mg/dl~約100mg/dlである。別の実施形態では、対象および/または対照は、ボディマスインデックス（BMIまたはBMIの平均値）が約45kg/m²以下である。

20

30

【0059】

別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、総遊離脂肪酸の空腹時ベースライン絶対血漿中濃度（またはその平均値）が約300nmol以下、約250nmol/ml以下、約200nmol/ml以下、約150nmol/ml以下、約100nmol/ml以下または約50nmol/ml以下の値を示す。

【0060】

別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、遊離EPAの空腹時ベースライン絶対血漿中濃度（または対照群の場合、その平均値）が約0.70nmol/ml以下、約0.65nmol/ml以下、約0.60nmol/ml以下、約0.55nmol/ml以下、約0.50nmol/ml以下、約0.45nmol/mlまたは約0.40nmol/ml以下の値を示す。別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、総遊離脂肪酸の百分率で表した遊離EPAの空腹時ベースライン血漿中濃度（またはその平均値）が約3%以下、約2.5%以下、約2%以下、約1.5%以下、約1%以下、約0.75%以下、約0.5%以下、約0.25%以下、約0.2%以下または約0.15%以下の値を示す。このような実施形態では、治療開始前に遊離EPAおよび/または総遊離脂肪酸の血漿中濃度を測定する。

40

【0061】

別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、遊離EPAの空腹時ベースライン絶対血漿中濃度（またはその平均値）が約1nmol/ml以下、約0.75nmol/ml以下、約0.50nmol/ml以下、約0.4nmol/ml

50

ml, 約0.35nmol/ml以下または約0.30nmol/ml以下の値を示す。

【0062】

別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、空腹時ベースラインの血漿中、血清中または赤血球膜中EPA濃度が約150μg/ml以下、約125μg/ml以下、約100μg/ml以下、約95μg/ml以下、約75μg/ml以下、約60μg/ml以下、約50μg/ml以下、約40μg/ml以下、約30μg/ml以下または約25μg/ml以下の値を示す。

【0063】

別の実施形態では、本発明の方法は、治療開始前に対象の（または対象群の平均値もしくは中央値）ベースライン脂質プロファイルを測定する段階を含む。別の実施形態では、本発明の方法は、以下に挙げるもののうち1つ以上に該当する対象または対象群を特定する段階を含む：ベースライン非HDL-C値（もしくは平均値）が約200mg/dl～約400mg/dl、例えば、少なくとも約210mg/dl、少なくとも約220mg/dl、少なくとも約230mg/dl、少なくとも約240mg/dl、少なくとも約250mg/dl、少なくとも約260mg/dl、少なくとも約270mg/dl、少なくとも約280mg/dl、少なくとも約290mg/dlもしくは少なくとも約300mg/dlである；ベースライン総コレステロール値（もしくは平均値）が約250mg/dl～約400mg/dl、例えば、少なくとも約260mg/dl、少なくとも約270mg/dl、少なくとも約280mg/dlもしくは少なくとも約290mg/dlである；ベースラインVLDL-C値（もしくは平均値）が約140mg/dl～約200mg/dl、例えば、少なくとも約150mg/dl、少なくとも約160mg/dl、少なくとも約170mg/dl、少なくとも約180mg/dlもしくは少なくとも約190mg/dlである；ベースラインHDL-C値（もしくは平均値）が約10～約100mg/dl、例えば、約90mg/dl以下、約80mg/dl以下、約70mg/dl以下、約60mg/dl以下、約50mg/dl以下、約40mg/dl以下、約35mg/dl以下、約30mg/dl以下、約25mg/dl以下、約20mg/dl以下もしくは約15mg/dl以下である；および/またはベースラインLDL-C値（もしくは平均値）が約30～約300mg/dl、例えば、約40mg/dl以上、約50mg/dl以上、約60mg/dl以上、約70mg/dl以上、約90mg/dlもしくは約90mg/dl以上である。

【0064】

一実施形態では、本発明は、必要とする対象または対象群に本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む、血中脂質療法の方法を提供する。別の実施形態では、対象または対象群に高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症および/またはトリグリセリドの超高値が認められる。

【0065】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライントリグリセリド値（または対象群の場合はベースライントリグリセリド値の中央値）が少なくとも約135mg/dl、少なくとも約150mg/dl、少なくとも約200mg/dl、少なくとも約300mg/dl、少なくとも約400mg/dl、少なくとも約500mg/dl、少なくとも約600mg/dl、少なくとも約700mg/dl、少なくとも約800mg/dl、少なくとも約900mg/dl、少なくとも約1000mg/dl、少なくとも約1100mg/dl、少なくとも約1200mg/dl、少なくとも約1300mg/dl、少なくとも約1400mg/dlまたは少なくとも約1500mg/dl、例えば、約400mg/dl～約2500mg/dl、約450mg/dl～約2000mg/dlまたは約500mg/dl～約1500mg/dlである。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象群は、ベースライントリグリセリド値の中央値が約680mg/dl、約656mg/dl、約703mg/dl、約265mg/dl、約254mg/dlまたは約259mg/dlである。

【0066】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインLDL-C値（または対象群の場合はベースラインLDL-C値の中央値）が約50～約300mg/dl、例えば、約100mg/dl以上、約90mg/dl以上、約80mg/dl以上、約70mg/dl以上、約60mg/dl以上または約50mg/dl以上である。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインLDL-C値（または対象群の場合はベースラインLDL-C値の中央値）が90mg/dl、約84mg/dl、約86mg/dlまたは約82mg/dlである。

【0067】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライン非HDL-C値（または対象群の場合はベースライン非HDL-C値の平均値もしくは中央値）が約200mg/dl～約400mg/dl、例えば、少なくとも約210mg/dl、少なくとも約220mg/dl、少なくとも約230mg/dl、少なくとも約240mg/dl、少なくとも約250mg/dl、少なくとも約260mg/dl、少なくとも約270mg/dl、少なくとも約280mg/dl、少なくとも約290mg/dlまたは少なくとも約300mg/dlであり、ベースライン総コレステロール値が約250mg/dl～約400mg/dl、例えば、少なくとも約260mg/dl、少なくとも約270mg/dl、少なくとも約280mg/dlまたは少なくとも約290mg/dlである。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライン非HDL-C値（または対象群の場合はベースライン非HDL-C値の平均値もしくは中央値）が約225mg/dl、約210mg/dl、約229mg/dlまたは約128mg/dlである。

【0068】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライン総コレステロール値（または対象群の場合はベースライン総コレステロール値の平均値もしくは中央値）が約150mg/dl～約400mg/dl、例えば、少なくとも約150mg/dl、少なくとも約160mg/dl、少なくとも約170mg/dl、少なくとも約180mg/dl、少なくとも約190mg/dl、少なくとも約200mg/dl、少なくとも約210mg/dl、少なくとも約220mg/dl、少なくとも約230mg/dl、少なくとも約240mg/dl、少なくとも約250mg/dl、少なくとも約260mg/dl、少なくとも約270mg/dl、少なくとも約280mg/dl、少なくとも約290mg/dl、300mg/dl、少なくとも約310mg/dl、少なくとも約320mg/dl、少なくとも約330mg/dl、少なくとも約340mg/dl、少なくとも約350mg/dl、少なくとも約360mg/dl、少なくとも約370mg/dl、少なくとも約380mg/dl、少なくとも約390mg/dlまたは約400mg/dlである。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライン総コレステロール値（または対象群の場合はベースライン総コレステロール値の平均値もしくは中央値）が約253mg/dl、約236mg/dl、約256mg/dl、約167mg/dl、約169mg/dlまたは約168mg/dlである。

【0069】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインHDL-C値（または対象群の場合はベースラインHDL-C値の平均値もしくは中央値）が約10～約60mg/dl、例えば、約40mg/dl以下、約35mg/dl以下、約30mg/dl以下、約25mg/dl以下、約20mg/dlまたは約15mg/dl以下である。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインHDL-C値（または対象群の場合はベースラインHDL-C値の平均値もしくは中央値）が約26.5mg/dl、約26mg/dl、約27mg/dl、約37mg/dl、約38mg/dlまたは約39mg/dlである。

【0070】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群はベースライン脂質プロファイルが以下に挙げるものを含む：（a）ベースライン（またはベースライン中央値）トリグリセリド値が約 680 mg/dl であること、（b）ベースライン（またはベースライン中央値）LDL-C 値が約 90 mg/dl であること、（c）ベースライン（またはベースライン中央値）非HDL-C 値が約 225 mg/dl であること、（d）ベースライン（またはベースライン中央値）総コレステロール値が約 254 mg/dl であることおよび（e）ベースライン（またはベースライン中央値）HDL-C 値が約 26.5 mg/dl であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群はベースライン脂質プロファイルが以下に挙げるものを含む：（a）ベースライン（またはベースライン中央値）トリグリセリド値が約 656 mg/dl であること、（b）ベースライン（またはベースライン中央値）LDL-C 値が約 84 mg/dl であること、（c）ベースライン（またはベースライン中央値）非HDL-C 値が約 210 mg/dl であること、（d）ベースライン（またはベースライン中央値）総コレステロール値が約 236 mg/dl であることおよび（e）ベースライン（またはベースライン中央値）HDL-C 値が約 26 mg/dl であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群はベースライン脂質プロファイルが以下に挙げるものを含む：（a）ベースライン（またはベースライン中央値）トリグリセリド値が約 703 mg/dl であること、（b）ベースライン（またはベースライン中央値）LDL-C 値が約 86 mg/dl であること、（c）ベースライン（またはベースライン中央値）非HDL-C 値が約 229 mg/dl であること、（d）ベースライン（またはベースライン中央値）総コレステロール値が約 256 mg/dl であることおよび（e）ベースライン（またはベースライン中央値）HDL-C 値が約 27 mg/dl であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群はベースライン脂質プロファイルが以下に挙げるものを含む：（a）ベースライン（またはベースライン中央値）トリグリセリド値が約 265 mg/dl であること、（b）ベースライン（またはベースライン中央値）LDL-C 値が約 82 mg/dl であること、（c）ベースライン（またはベースライン中央値）非HDL-C 値が約 128 mg/dl であること、（d）ベースライン（またはベースライン中央値）総コレステロール値が約 167 mg/dl であることおよび（e）ベースライン（またはベースライン中央値）HDL-C 値が約 37 mg/dl であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群はベースライン脂質プロファイルが以下に挙げるものを含む：（a）ベースライン（またはベースライン中央値）トリグリセリド値が約 254 mg/dl であること、（b）ベースライン（またはベースライン中央値）LDL-C 値が約 82 mg/dl であること、（c）ベースライン（またはベースライン中央値）非HDL-C 値が約 128 mg/dl であること、（d）ベースライン（またはベースライン中央値）総コレステロール値が約 169 mg/dl であることおよび（e）ベースライン（またはベースライン中央値）HDL-C 値が約 38 mg/dl であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群はベースライン脂質プロファイルが以下に挙げるものを含む：（a）ベースライン（またはベースライン中央値）トリグリセリド値が約 259 mg/dl であること、（b）ベースライン（またはベースライン中央値）LDL-C 値が約 84 mg/dl であること、（c）ベースライン（またはベースライン中央値）非HDL-C 値が約 128 mg/dl であること、（d）ベースライン（またはベースライン中央値）総コレステロール値が約 168 mg/dl であることおよび（e）ベースライン（またはベースライン中央値）HDL-C 値が約 39 mg/dl であること。

【0071】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群には、1つ以上の炎症マーカー、例えば ICAM-1、ox-LDL、Lp-PLA₂、IL-6 および/または hsCRP の非空腹時または空腹時ベースライン値（または対象群の場合はベースライン値の平均値もしくは中央値）がある。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライン ICAM-1 値（または対象群の場合はベースライン ICAM-1 値の平均値もしくは中央値）が約 $200 \sim 300 \text{ ng/ml}$ 、例えば、約

10

20

30

40

50

200 ng/ml、約205 ng/ml、約210 ng/ml、約215 ng/ml、約220 ng/ml、約225 ng/ml、約230 ng/ml、約235 ng/ml、約240 ng/ml、約245 ng/ml、約250 ng/ml、約255 ng/ml、約260 ng/ml、約265 ng/ml、約270 ng/ml、約275 ng/ml、約280 ng/ml、約285 ng/ml、約290 ng/ml、約295 ng/mlまたは約300 ng/mlである。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインICAM-1値（または対象群の場合はベースラインICAM-1値の平均値もしくは中央値）が約250 ng/ml、約256 ng/ml、約248 ng/ml、約273 ng/ml、約267 ng/mlまたは約269 ng/mlである。

10

【0072】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインox-LDL値（または対象群の場合はベースラインox-LDL値の平均値もしくは中央値）が約20～約100 U/L、例えば、約20 U/L、約25 U/L、約30 U/L、約35 U/L、約40 U/L、約45 U/L、約50 U/L、約55 U/L、約60 U/L、約65 U/L、約70 U/L、約75 U/L、約80 U/L、約85 U/L、約90 U/L、約95 U/Lまたは約100 U/Lである。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインox-LDL値（または対象群の場合はベースラインox-LDL値の平均値もしくは中央値）が約79 U/L、約76 U/L、約74 U/L、約54 U/Lまたは約52 U/Lである。

20

【0073】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインLp-PLA₂値（または対象群の場合はベースラインLp-PLA₂値の平均値もしくは中央値）が約150 ng/ml～約300 ng/ml、例えば、約150 ng/ml、約155 ng/ml、約160 ng/ml、約165 ng/ml、約170 ng/ml、約175 ng/ml、約180 ng/ml、約185 ng/ml、約190 ng/ml、約195 ng/ml、約200 ng/ml、約205 ng/ml、約210 ng/ml、約215 ng/ml、約220 ng/ml、約225 ng/ml、約230 ng/ml、約235 ng/ml、約240 ng/ml、約245 ng/ml、約250 ng/ml、約255 ng/ml、約260 ng/ml、約265 ng/ml、約270 ng/ml、約275 ng/ml、約280 ng/ml、約285 ng/ml、約290 ng/ml、約295 ng/mlまたは約300 ng/mlである。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインLp-PLA₂値（または対象群の場合はベースラインLp-PLA₂値の平均値もしくは中央値）が約246 ng/ml、約235 ng/ml、約253 ng/ml、約180 ng/ml、約190 ng/mlまたは約195 ng/mlである。

30

【0074】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースラインIL-6値（または対象群の場合はベースラインIL-6値の平均値もしくは中央値）が約0.1 pg/ml～約10 pg/ml、例えば、約0.1 pg/ml、約0.2 pg/ml、約0.3 pg/ml、約0.4 pg/ml、約0.5 pg/ml、約0.6 pg/ml、約0.7 pg/ml、約0.8 pg/ml、約0.9 pg/ml、約1 pg/ml、約1.1 pg/ml、約1.2 pg/ml、約1.3 pg/ml、約1.4 pg/ml、約1.5 pg/ml、約1.6 pg/ml、約1.7 pg/ml、約1.8 pg/ml、約1.9 pg/ml、約2 pg/ml、約2.1 pg/ml、約2.2 pg/ml、約2.3 pg/ml、約2.4 pg/ml、約2.5 pg/ml、約2.6 pg/ml、約2.7 pg/ml、約2.8 pg/ml、約2.9 pg/ml、約3 pg/ml、約3.1 pg/ml、約3.2 pg/ml、約3.3 pg/ml、約3.4 pg/ml、約3.5 pg/ml、約3.6 pg/ml、約3.7 pg/ml、約3.8 pg/ml、約3.9 pg/ml、約4 pg/ml、約4.1 pg/ml、約4.2 pg/ml、約4

40

50

． 3 p g / m l 、 約 4 . 4 p g / m l 、 約 4 . 5 p g / m l 、 約 4 . 6 p g / m l 、 約 4 . 7 p g / m l 、 約 4 . 8 p g / m l 、 約 4 . 9 p g / m l 、 約 5 p g / m l 、 約 5 . 1 p g / m l 、 約 5 . 2 p g / m l 、 約 5 . 3 p g / m l 、 約 5 . 4 p g / m l 、 約 5 . 5 p g / m l 、 約 5 . 6 p g / m l 、 約 5 . 7 p g / m l 、 約 5 . 8 p g / m l 、 約 5 . 9 p g / m l 、 約 6 p g / m l 、 約 6 . 1 p g / m l 、 約 6 . 2 p g / m l 、 約 6 . 3 p g / m l 、 約 6 . 4 p g / m l 、 約 6 . 5 p g / m l 、 約 6 . 6 p g / m l 、 約 6 . 7 p g / m l 、 約 6 . 8 p g / m l 、 約 6 . 9 p g / m l 、 約 7 p g / m l 、 約 7 . 1 p g / m l 、 約 7 . 2 p g / m l 、 約 7 . 3 p g / m l 、 約 7 . 4 p g / m l 、 約 7 . 5 p g / m l 、 約 7 . 6 p g / m l 、 約 7 . 7 p g / m l 、 約 7 . 8 p g / m l 、 約 7 . 9 p g / m l 、 約 8 p g / m l 、 約 8 . 1 p g / m l 、 約 8 . 2 p g / m l 、 約 8 . 3 p g / m l 、 約 8 . 4 p g / m l 、 約 8 . 5 p g / m l 、 約 8 . 6 p g / m l 、 約 8 . 7 p g / m l 、 約 8 . 8 p g / m l 、 約 8 . 9 p g / m l 、 約 9 p g / m l 、 約 9 . 1 p g / m l 、 約 9 . 2 p g / m l 、 約 9 . 3 p g / m l 、 約 9 . 4 p g / m l 、 約 9 . 5 p g / m l 、 約 9 . 6 p g / m l 、 約 9 . 7 p g / m l 、 約 9 . 8 p g / m l 、 約 9 . 9 p g / m l または 約 10 p g / m l である。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライン I L - 6 値（または対象群の場合はベースライン I L - 6 値の平均値もしくは中央値）が約 2 . 3 p g / m l 、 約 3 p g / m l 、 約 2 . 5 p g / m l 、 約 2 . 7 p g / m l 、 約 2 . 4 p g / m l または約 3 . 2 p g / m l である。
【 0 0 7 5 】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライン h s C R P 値（または対象群の場合はベースライン h s C R P 値の平均値もしくは中央値）が約 0 . 1 m g / L ~ 約 10 m g / L 、 例えば、約 0 . 1 m g / L 、 約 0 . 2 m g / L 、 約 0 . 3 m g / L 、 約 0 . 4 m g / L 、 約 0 . 5 m g / L 、 約 0 . 6 m g / L 、 約 0 . 7 m g / L 、 約 0 . 8 m g / L 、 約 0 . 9 m g / L 、 約 1 m g / L 、 約 1 . 1 m g / L 、 約 1 . 2 m g / L 、 約 1 . 3 m g / L 、 約 1 . 4 m g / L 、 約 1 . 5 m g / L 、 約 1 . 6 m g / L 、 約 1 . 7 m g / L 、 約 1 . 8 m g / L 、 約 1 . 9 m g / L 、 約 2 m g / L 、 約 2 . 1 m g / L 、 約 2 . 2 m g / L 、 約 2 . 3 m g / L 、 約 2 . 4 m g / L 、 約 2 . 5 m g / L 、 約 2 . 6 m g / L 、 約 2 . 7 m g / L 、 約 2 . 8 m g / L 、 約 2 . 9 m g / L 、 約 3 m g / L 、 約 3 . 1 m g / L 、 約 3 . 2 m g / L 、 約 3 . 3 m g / L 、 約 3 . 4 m g / L 、 約 3 . 5 m g / L 、 約 3 . 6 m g / L 、 約 3 . 7 m g / L 、 約 3 . 8 m g / L 、 約 3 . 9 m g / L 、 約 4 m g / L 、 約 4 . 1 m g / L 、 約 4 . 2 m g / L 、 約 4 . 3 m g / L 、 約 4 . 4 m g / L 、 約 4 . 5 m g / L 、 約 4 . 6 m g / L 、 約 4 . 7 m g / L 、 約 4 . 8 m g / L 、 約 4 . 9 m g / L 、 約 5 m g / L 、 約 5 . 1 m g / L 、 約 5 . 2 m g / L 、 約 5 . 3 m g / L 、 約 5 . 4 m g / L 、 約 5 . 5 m g / L 、 約 5 . 6 m g / L 、 約 5 . 7 m g / L 、 約 5 . 8 m g / L 、 約 5 . 9 m g / L 、 約 6 m g / L 、 約 6 . 1 m g / L 、 約 6 . 2 m g / L 、 約 6 . 3 m g / L 、 約 6 . 4 m g / L 、 約 6 . 5 m g / L 、 約 6 . 6 m g / L 、 約 6 . 7 m g / L 、 約 6 . 8 m g / L 、 約 6 . 9 m g / L 、 約 7 m g / L 、 約 7 . 1 m g / L 、 約 7 . 2 m g / L 、 約 7 . 3 m g / L 、 約 7 . 4 m g / L 、 約 7 . 5 m g / L 、 約 7 . 6 m g / L 、 約 7 . 7 m g / L 、 約 7 . 8 m g / L 、 約 7 . 9 m g / L 、 約 8 m g / L 、 約 8 . 1 m g / L 、 約 8 . 2 m g / L 、 約 8 . 3 m g / L 、 約 8 . 4 m g / L 、 約 8 . 5 m g / L 、 約 8 . 6 m g / L 、 約 8 . 7 m g / L 、 約 8 . 8 m g / L 、 約 8 . 9 m g / L 、 約 9 m g / L 、 約 9 . 1 m g / L 、 約 9 . 2 m g / L 、 約 9 . 3 m g / L 、 約 9 . 4 m g / L 、 約 9 . 5 m g / L 、 約 9 . 6 m g / L 、 約 9 . 7 m g / L 、 約 9 . 8 m g / L 、 約 9 . 9 m g / L または約 10 m g / L である。いくつかの実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、非空腹時または空腹時のベースライン h s C R P 値（または対象群の場合はベースライン h s C R P 値の平均値もしくは中央値）が約 2 . 2 m g / L 、 約 2 m g / L 、 約 1 . 8 m g / L または約 1 . 9 m g / L である。
【 0 0 7 6 】

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、以下に挙げるもののうち 1 つ以上の非空腹時または空腹時ベースライン炎症マーカープロファイル（または対象群の場合

10

20

30

40

50

はベースライン炎症マーカープロファイルの平均値もしくは中央値)を有する：(a) ベースライン(またはベースライン中央値) ICAM-1 値が約 250 ng/ml であること、(b) ベースライン(またはベースライン中央値) ox-LDL 値が約 79 U/L であること、(c) ベースライン(またはベースライン中央値) Lp-PLA₂ 値が約 246 ng/ml であること、(d) ベースライン(またはベースライン中央値) IL-6 値が約 2.3 pg/ml であること、(e) ベースライン(またはベースライン中央値) hsCRP 値が約 2.2 mg/L であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、以下に挙げる非空腹時または空腹時ベースライン炎症マーカープロファイル(または対象群の場合はベースライン炎症マーカープロファイルの平均値もしくは中央値)を有する：(a) ベースライン(またはベースライン中央値) ICAM-1 値が約 256 ng/ml であること、(b) ベースライン(またはベースライン中央値) ox-LDL 値が約 76 U/L であること、(c) ベースライン(またはベースライン中央値) Lp-PLA₂ 値が約 235 ng/ml であること、(d) ベースライン(またはベースライン中央値) IL-6 値が約 3 pg/ml であることおよび/または (e) ベースライン(またはベースライン中央値) hsCRP 値が約 2 mg/L であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、以下に挙げるもののうち1つ以上の非空腹時または空腹時ベースライン炎症マーカープロファイル(または対象群の場合はベースライン炎症マーカープロファイルの平均値もしくは中央値)を有する：(a) ベースライン(またはベースライン中央値) ICAM-1 値が約 248 ng/ml であること、(b) ベースライン(またはベースライン中央値) ox-LDL 値が約 74 U/L であること、(c) ベースライン(またはベースライン中央値) Lp-PLA₂ 値が約 253 ng/ml であること、(d) ベースライン(またはベースライン中央値) IL-6 値が約 2.5 pg/ml であることおよび (e) ベースライン(またはベースライン中央値) hsCRP 値が約 1.8 mg/L であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、以下に挙げるもののうち1つ以上の非空腹時または空腹時ベースライン炎症マーカープロファイル(または対象群の場合はベースライン炎症マーカープロファイルの平均値もしくは中央値)を有する：(a) ベースライン(またはベースライン中央値) ICAM-1 値が約 273 ng/ml であること、(b) ベースライン(またはベースライン中央値) ox-LDL 値が約 54 U/L であること、(c) ベースライン(またはベースライン中央値) Lp-PLA₂ 値が約 180 ng/ml であること、(d) ベースライン(またはベースライン中央値) IL-6 値が約 2.7 pg/ml であることおよび/または (e) ベースライン(またはベースライン中央値) hsCRP 値が約 2.2 mg/L であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、以下に挙げるもののうち1つ以上の非空腹時または空腹時ベースライン炎症マーカープロファイル(または対象群の場合はベースライン炎症マーカープロファイルの平均値もしくは中央値)を有する：(a) ベースライン(またはベースライン中央値) ICAM-1 値が約 267 ng/ml であること、(b) ベースライン(またはベースライン中央値) ox-LDL 値が約 54 U/L であること、(c) ベースライン(またはベースライン中央値) Lp-PLA₂ 値が約 190 ng/ml であること、(d) ベースライン(またはベースライン中央値) IL-6 値が約 2.4 pg/ml であることおよび/または (e) ベースライン(またはベースライン中央値) hsCRP 値が約 1.9 mg/L であること。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、以下に挙げる非空腹時または空腹時ベースライン炎症マーカープロファイル(または対象群の場合はベースライン炎症マーカープロファイルの平均値もしくは中央値)を有する：(a) ベースライン(またはベースライン中央値) ICAM-1 値が約 269 ng/ml であること、(b) ベースライン(またはベースライン中央値) ox-LDL 値が約 52 U/L であること、(c) ベースライン(またはベースライン中央値) Lp-PLA₂ 値が約 185 ng/ml であること、(d) ベースライン(またはベースライン中央値) IL-6 値が約 3.2 pg/ml であることおよび/または (e) ベースライン(またはベースライン中央値) hsCRP 値が約 2.2 mg/L であること。

【0077】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、以下に挙げるもののうち1つ以上の空腹時または空腹時ベースライン値（または対象群の場合はベースライン値の平均値もしくは中央値）を有する：（a）年齢が約51.9歳である；（b）体重が約93.2 kgである；（c）BMIが約30.4 kg/m²である；かつ／または（d）ベースライントリグリセリド値が少なくとも約750 mg/dlである。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、以下に挙げるもののうち1つ以上の空腹時または空腹時ベースライン値（または対象群の場合はベースライントリグリセリド値の平均値もしくは中央値）を有する：（a）年齢が約53.4歳である；（b）体重が約92.1 kgである；（c）BMIが約30.8 kg/m²である；かつ／または（d）ベースライントリグリセリド値が少なくとも約750 mg/dlである。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群は、以下に挙げるもののうち1つ以上の空腹時または空腹時ベースライン値（または対象群の場合はベースライントリグリセリド値の平均値もしくは中央値）を有する：（a）年齢が約53.4歳である；（b）体重が約93.0 kgである；（c）BMIが約31.0 kg/m²である；かつ／または（d）ベースライントリグリセリド値が少なくとも約750 mg/dlである。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群はスタチン療法を受けており、以下に挙げるもののうち1つ以上の空腹時または空腹時ベースライン値（または対象群の場合はベースライントリグリセリド値の平均値もしくは中央値）を有する：（a）年齢が約61.1歳である；（b）体重が約94.5 kgである；かつ／または（c）BMIが約32.7 kg/m²である。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群はスタチン療法を受けており、以下に挙げるもののうち1つ以上の空腹時または空腹時ベースライン値（または対象群の場合はベースライントリグリセリド値の平均値もしくは中央値）を有する：（a）年齢が約61.8歳である；（b）体重が約95.5 kgである；かつ／または（c）BMIが約32.9 kg/m²である。別の実施形態では、治療を受ける対象または対象群はスタチン療法を受けており、以下に挙げるもののうち1つ以上の空腹時または空腹時ベースライン値（または対象群の場合はベースライントリグリセリド値の平均値もしくは中央値）を有する：（a）年齢が約61.2歳である；（b）体重が約97.0 kgである；かつ／または（c）BMIが約33.0 kg/m²である。いくつかの実施形態では、スタチン療法は、アトルバスタチン（10～20 mg/日）、アトルバスタチン（40～80 mg/日）、ロスバスタチン（5～10 mg/日）、ロスバスタチン（20～40 mg/日）、シンバスタチン（5～10 mg/日）、シンバスタチン（10～20 mg/日）、シンバスタチン（80 mg/日）、シンバスタチン（10～20 mg/日）とエゼチミブ（5～10 mg/日）およびシンバスタチン（40～80 mg/日）とエゼチミブ（5～10 mg/日）のうちの1つ以上を含むレジメンを含む。

【0078】

一実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、以前Lovaaza（登録商標）による治療を受け、LDL-C値および／または非HDL-C値の増大が認められたか、減少が認められていない。1つのこのような実施形態では、Lovaaza（登録商標）療法を中止し、本発明の方法に切り替える。

【0079】

別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、遊離EPAの空腹時ベースライン絶対血漿中濃度（または対象群の場合はその平均値）が約0.70 nmol/ml以下、約0.65 nmol/ml以下、約0.60 nmol/ml以下、約0.55 nmol/ml以下、約0.50 nmol/ml以下、約0.45 nmol/mlまたは約0.40 nmol/ml以下の値を示す。別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、総遊離脂肪酸の百分率で表した遊離EPAの空腹時ベースライン血漿中濃度（またはその平均値）が約3%以下、約2.5%以下、約2%以下、約1.5%以下、約1%以下、約0.75%以下、約0.5%以下、約0.25%以下、約0.2%または約0.15%以下の値を示す。1つのこのような実施形態では、治療開始前に遊離EPAおよび／または総遊離脂肪酸の血漿中濃度を測定する。

【0080】

別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、総脂肪酸の空腹時ベースライン絶対血漿中濃度（またはその平均値）が約250nmol/ml以下、約200nmol/ml以下、約150nmol/ml以下、約100nmol/mlまたは約50nmol/ml以下の値を示す。

【0081】

別の実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象または対象群は、空腹時ベースラインの血漿中、血清中または赤血球膜中EPA濃度が約70μg/ml以下、約60μg/ml以下、約50μg/ml以下、約40μg/ml以下、約30μg/mlまたは約25μg/ml以下の値を示す。

10

【0082】

別の実施形態では、本発明の方法は、治療開始前に対象の（または対象群の平均）ベースライン脂質プロファイルを測定する段階を含む。別の実施形態では、本発明の方法は、以下に挙げるもののうち1つ以上に該当する対象または対象群を特定する段階を含む：ベースライン非HDL-C値が約200mg/dl～約400mg/dl、例えば、少なくとも約210mg/dl、少なくとも約220mg/dl、少なくとも約230mg/dl、少なくとも約240mg/dl、少なくとも約250mg/dl、少なくとも約260mg/dl、少なくとも約270mg/dl、少なくとも約280mg/dl、少なくとも約290mg/dlもしくは少なくとも約300mg/dlである；ベースライン総コレステロール値が約250mg/dl～約400mg/dl、例えば、少なくとも約260mg/dl、少なくとも約270mg/dl、少なくとも約280mg/dlもしくは少なくとも約290mg/dlである；ベースラインVLDL-C値が約140mg/dl～約200mg/dl、例えば、少なくとも約150mg/dl、少なくとも約160mg/dl、少なくとも約170mg/dl、少なくとも約180mg/dlもしくは少なくとも約190mg/dlである；ベースラインHDL-C値が約10～約60mg/dl、例えば、約40mg/dl以下、約35mg/dl以下、約30mg/dl以下、約25mg/dl以下、約20mg/dl以下もしくは約15mg/dl以下である；および/またはベースラインLDL-C値が約50～約300mg/dl、例えば、約100mg/dl以上、約90mg/dl以上、約80mg/dl以上、約70mg/dl以上、約60mg/dlもしくは約50mg/dl以上である。

20

30

【0083】

関連する実施形態では、例えば約1～約200週間、約1～約100週間、約1～約80週間、約1～約50週間、約1～約40週間、約1～約20週間、約1～約15週間、約1～約12週間、約1～約10週間、約1～約5週間、約1～約2週間または約1週間の期間にわたって本発明による治療を実施すると、対象または対象群は次に挙げる結果のうちの1つ以上を示す：

【0084】

(a) ベースラインまたはプラセボ対照に比してトリグリセリド値が減少している；

【0085】

(b) ベースラインまたはプラセボ対照に比してApo B値の減少が認められる；

40

【0086】

(c) ベースラインまたはプラセボ対照に比してHDL-C値の増大が認められる；

【0087】

(d) ベースラインまたはプラセボ対照に比してLDL-C値の増大が認められない；

【0088】

(e) ベースラインまたはプラセボ対照に比してLDL-C値の減少が認められる；

【0089】

(f) ベースラインまたはプラセボ対照に比して非HDL-C値の減少が認められる；

【0090】

(g) ベースラインまたはプラセボ対照に比してVLDL値の減少が認められる；

50

【0091】

(h) ベースラインまたはプラセボ対照に比して apo A-I 値の増大が認められる；

【0092】

(i) ベースラインまたはプラセボ対照に比して $\text{apo A-I} / \text{apo B}$ 比の増大が認められる；

【0093】

(j) ベースラインまたはプラセボ対照に比してリポタンパク質 A 値の減少が認められる；

【0094】

(k) ベースラインまたはプラセボ対照に比して LDL 粒子数の減少が認められる；

【0095】

(l) ベースラインまたはプラセボ対照に比して LDL サイズの増大が認められる；

【0096】

(m) ベースラインまたはプラセボ対照に比してレムナント様粒子コレステロールの減少が認められる；

【0097】

(n) ベースラインまたはプラセボ対照に比して酸化 LDL の減少が認められる；

【0098】

(o) ベースラインまたはプラセボ対照に比して空腹時血漿グルコース (FPG) が変化しないか、減少が認められる；

【0099】

(p) ベースラインまたはプラセボ対照に比してヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) の減少が認められる；

【0100】

(q) ベースラインまたはプラセボ対照に比してホメオスタシスモデル評価によるインスリン抵抗性の低下が認められる；

【0101】

(r) ベースラインまたはプラセボ対照に比してリポタンパク質関連ホスホリパーゼ A₂ の減少が認められる；

【0102】

(s) ベースラインまたはプラセボ対照に比して細胞内接着分子-1 の減少が認められる；

【0103】

(t) ベースラインまたはプラセボ対照に比してインターロイキン-6 の減少が認められる；

【0104】

(u) ベースラインまたはプラセボ対照に比してプラスミノゲン活性化因子阻害剤-1 の減少が認められる；

【0105】

(v) ベースラインまたはプラセボ対照に比して高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) の減少が認められる；

【0106】

(w) ベースラインまたはプラセボ対照に比して血清中または血漿中 EPA の増加が認められる；

【0107】

(x) ベースラインまたはプラセボ対照に比して赤血球 (RBC) 膜中 EPA の増加が認められる；ならびに／あるいは

【0108】

(y) ベースラインまたはプラセボ対照に比して血清中リン脂質および／または赤血球

10

20

30

40

50

中のドコサヘキサエン酸（DHA）、ドコサペンタエン酸（DPA）、アラキドン酸（AA）、パルミチン酸（PA）、スタエリドン酸（staeridonic acid）（SA）もしくはオレイン酸（OA）含有量のうちの1つ以上の減少または増加が認められる。

【0109】

一実施形態では、本発明の組成物を対象に投与すると、対象にトリグリセリド値の減少、赤血球中のEPAおよびDPA（n-3）濃度の増大ならびに赤血球におけるEPA：アラキドン酸の比の増大が認められる。関連する実施形態では、対象にRBC DHAの増大が実質的に認められないか、全く認められない。

【0110】

一実施形態では、本発明の方法は、対象または対象群に投薬する前に上の（a）～（y）に記載した1つ以上のマーカーのベースライン値を測定することを含む。別の実施形態では、この方法は、上の（a）～（y）に記載した1つ以上のマーカーのベースライン値を決定した後、本明細書に開示される組成物を対象に投与し、次いで前記1つ以上のマーカーをさらに測定することを含む。

【0111】

別の実施形態では、例えば約1～約200週間、約1～約100週間、約1～約80週間、約1～約50週間、約1～約40週間、約1～約20週間、約1～約15週間、約1～約12週間、約1～約10週間、約1～約5週間、約1～約2週間または約1週間の期間にわたって本発明の組成物による治療を実施すると、対象または対象群は、上記の結果（a）～（y）のいずれか2個以上、いずれか3個以上、いずれか4個以上、いずれか5個以上、いずれか6個以上、いずれか7個以上、いずれか8個以上、いずれか9個以上、いずれか10個以上、いずれか11個以上、いずれか12個以上、いずれか13個以上、いずれか14個以上、いずれか15個以上、いずれか16個以上、いずれか17個以上、いずれか18個以上、いずれか19個以上、いずれか20個以上、いずれか21個以上、いずれか22個以上、いずれか23個以上、いずれか24個以上または25個すべてを示す。

【0112】

一実施形態では、例えば約1～約200週間、約1～約100週間、約1～約80週間、約1～約50週間、約1～約40週間、約1～約20週間、約1～約15週間、約1～約12週間、約1～約10週間、約1～約5週間、約1～約2週間または約1週間の期間にわたって本発明による治療を実施すると、対象または対象群、例えばHbA_{1c}値（または対象群の場合はHbA_{1c}値の平均値もしくは中央値）が約4.90%、4.95%、5.00%、5.05%、5.10%、5.15%、5.20%、5.25%、5.30%、5.35%、5.40%、5.45%、5.50%、5.55%、5.60%、5.65%、5.70%、5.75%、5.80%、5.85%、5.90%、5.95%、6.00%、6.05%、6.10%、6.15%、6.20%、6.25%、6.30%、6.35%、6.40%、6.45%、6.50%、6.55%、6.60%、6.65%、6.70%、6.75%、6.80%、6.85%、6.90%、6.95%、7.00%、7.05%、7.10%、7.15%、7.20%、7.25%、7.30%、7.35%、7.40%、7.45%、7.50%、7.55%、7.60%、7.65%、7.70%、7.75%、7.80%、7.85%、7.90%、7.95%、8.00%、8.05%、8.10%、8.15%、8.20%、8.25%、8.30%、8.35%、8.40%、8.45%、8.50%、8.55%、8.60%、8.65%、8.70%、8.75%、8.80%、8.85%、8.90%、8.95%、9.00%、9.05%、9.10%、9.15%、9.20%、9.25%、9.30%、9.35%、9.40%、9.45%または9.50%以上の対象または対象群は、上記の結果（a）～（y）のうちの1つ以上を示す。

【0113】

別の実施形態では、本発明の組成物による治療を実施すると、対象または対象群は、次

に挙げる結果のうちの1つ以上を示す：

【0114】

(a) ベースラインまたはプラセボ対照に比してトリグリセリド値が少なくとも約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%（変化%の実数値または変化%の中央値）減少している；

【0115】

(b) ベースラインまたはプラセボ対照に比して、非HDL-C値が30%未満増加しているか、20%未満増加しているか、10%未満増加しているか、5%未満増加しているか、全く増加していない、または非HDL-C値が少なくとも約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%、少なくとも約50%、少なくとも約55%もしくは少なくとも約75%（変化%の実数値または変化%の中央値）減少している；

10

【0116】

(c) ベースラインまたはプラセボ対照に比して、HDL-C値が実質的に変化していないか、全く変化していない、またはHDL-C値が少なくとも約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%もしくは少なくとも約75%（変化%の実数値または変化%の中央値）増大している；

20

【0117】

(d) ベースラインまたはプラセボ対照に比して、LDL-C値が60%未満増加しているか、50%未満増加しているか、40%未満増加しているか、30%未満増加しているか、20%未満増加しているか、10%未満増加しているか、5%未満増加しているか、全く増加していない、またはLDL-C値が少なくとも約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55%もしくは少なくとも約75%（変化%の実数値または変化%の中央値）減少している；

30

【0118】

(e) ベースラインまたはプラセボ対照に比してApo B値が少なくとも約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%（変化%の実数値または変化%の中央値）減少している；

【0119】

(f) ベースラインまたはプラセボ対照に比してVLDL値が少なくとも約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%（変化%の実数値または変化%の中央値）減少している；

40

【0120】

(g) ベースラインまたはプラセボ対照に比してapo A-I値が少なくとも約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%（変化%の実数値または変化%の中央値）増大している；

【0121】

50

(h) ベースラインまたはプラセボ対照に比して $apo\ A-I/apo\ B$ 比が少なくとも約 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 % (変化%の実数値または変化%の中央値) 増大している；

【0122】

(i) ベースラインまたはプラセボ対照に比してリポタンパク質 (a) 値が少なくとも約 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 % (変化%の実数値または変化%の中央値) 減少している；

10

【0123】

(j) ベースラインまたはプラセボ対照に比して平均 LDL 粒子数が少なくとも約 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 % (変化%の実数値または変化%の中央値) 減少している；

【0124】

(k) ベースラインまたはプラセボ対照に比して平均 LDL 粒子径が少なくとも約 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 % (変化%の実数値または変化%の中央値) 増大している；

20

【0125】

(l) ベースラインまたはプラセボ対照に比してレムナント様粒子コレステロールが少なくとも約 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 % (変化%の実数値または変化%の中央値) 減少している；

【0126】

30

(m) ベースラインまたはプラセボ対照に比して酸化 LDL が少なくとも約 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 % (変化%の実数値または変化%の中央値) 減少している；

【0127】

(n) ベースラインまたはプラセボ対照に比して、空腹時血漿グルコース (FPG) が実質的に変化していないか、有意に変化していないか、(例えば、糖尿病の対象の場合) 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 % (変化%の実数値または変化%の中央値) 減少している；

40

【0128】

(o) ベースラインまたはプラセボ対照に比して、ヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) が実質的に変化していないか、有意に変化していないか、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 % (変化%の実数値または変化%の中央値) 減少している；

【0129】

(p) ベースラインまたはプラセボ対照に比してホメオスタシスモデル評価によるインス

50

リン抵抗性指数が少なくとも約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％（変化％の実数値または変化％の中央値）減少している；

【０１３０】

（q）ベースラインまたはプラセボ対照に比してリポタンパク質関連ホスホリパーゼＡ２が少なくとも約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％（変化％の実数値または変化％の中央値）減少している；

10

【０１３１】

（r）ベースラインまたはプラセボ対照に比して細胞内接着分子－１が少なくとも約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％（変化％の実数値または変化％の中央値）減少している；

【０１３２】

（s）ベースラインまたはプラセボ対照に比してインターロイキン－６が少なくとも約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％（変化％の実数値または変化％の中央値）減少している；

20

【０１３３】

（t）ベースラインまたはプラセボ対照に比してプラスミノゲン活性化因子阻害剤－１が少なくとも約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％（変化％の実数値または変化％の中央値）減少している；

【０１３４】

（u）ベースラインまたはプラセボ対照に比して高感度Ｃ反応性タンパク質（hsCRP）が少なくとも約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％（変化％の実数値または変化％の中央値）減少している；

30

【０１３５】

（v）ベースラインまたはプラセボ対照に比して血清中、血漿中および／またはＲＢＣ中ＥＰＡが少なくとも約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１００％、少なくとも約２００％または少なくとも約４００％（変化％の実数値または変化％の中央値）増加している；

40

【０１３６】

（w）ベースラインまたはプラセボ対照に比して血清中リン脂質および／または赤血球膜中ＥＰＡが少なくとも約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１００％、少なくとも約２００％または少なくとも約４００％（変化％の実数値または変化％の中央値）増加している；

【０１３７】

（x）ベースラインまたはプラセボ対照に比して、血清中リン脂質および／または赤血球

50

中のDHA、DPA、AA、PAおよび／またはOAのうちの1つ以上が少なくとも約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%（変化%の実数値または変化%の中央値）減少しているか増加している；ならびに／あるいは

【0138】

(y) ベースラインまたはプラセボ対照に比して総コレステロールが少なくとも約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%（変化%の実数値または変化%の中央値）減少している。

10

【0139】

一実施形態では、本発明の方法は、対象または対象群に投薬する前に(a)～(y)に記載した1つ以上のマーカーのベースライン値を測定することを含む。別の実施形態では、この方法は、(a)～(y)に記載した1つ以上のマーカーのベースライン値を決定した後、本明細書に開示される組成物を対象に投与し、次いで、ベースラインで測定した1つ以上のマーカーと比較するためその2回目の測定を実施する。

【0140】

別の実施形態では、例えば約1～約200週間、約1～約100週間、約1～約80週間、約1～約50週間、約1～約40週間、約1～約20週間、約1～約15週間、約1～約12週間、約1～約10週間、約1～約5週間、約1～約2週間または約1週間の期間にわたって本発明の組成物による治療を実施すると、対象または対象群は、上記の結果(a)～(y)のいずれか2個以上、いずれか3個以上、いずれか4個以上、いずれか5個以上、いずれか6個以上、いずれか7個以上、いずれか8個以上、いずれか9個以上、いずれか10個以上、いずれか11個以上、いずれか12個以上、いずれか13個以上、いずれか14個以上、いずれか15個以上、いずれか16個以上、いずれか17個以上、いずれか18個以上、いずれか19個以上、いずれか20個以上、いずれか21個以上、いずれか22個以上、いずれか23個以上、いずれか24個以上または25個すべてを示す。

20

【0141】

別の実施形態では、本発明の組成物による治療を実施すると、対象または対象群、例えばHbA_{1c}値が6.8%以上（または対象群の場合はHbA_{1c}値の平均値もしくは中央値）の対象または対象群などは、上記の結果(a)～(y)のうちの1つ以上を示す。

30

パラメータ(a)～(y)は臨床的に許容される任意の方法論に従って測定することができる。例えば、トリグリセリド、総コレステロール、HDL-Cおよび空腹時血糖を血清由来の試料とし、標準的な測光法を用いて分析することができる。VLDL-TG、LDL-CおよびVLDL-Cは、調製用超遠心分離による血清リポタンパク質分画法、次いで屈折率測定法または分析用超遠心分離法による定量分析を用いて計算または決定することができる。Apo A1、Apo BおよびhsCRPは、標準的な比濁分析法を用いて血清から決定することができる。リポタンパク質(a)は、標準的な免疫比濁法を用いて血清から決定することができる。LDL粒子数および粒子径は、核磁気共鳴(NMR)分光法を用いて決定することができる。レムナントリポタンパク質およびLDL-ホスホリパーゼA2は、酵素による免疫分離法を用いて、それぞれEDTA血漿または血清および血清から決定することができる。酸化LDL、細胞間接着分子-1およびインターロイキン-2の値は、標準的な酵素免疫測定法を用いて血清から決定することができる。ここに挙げた手法については、標準的なテキスト、例えば、WB Saunders CompanyのTietz Fundamentals of Clinical Chemistry、第6版(Burtis、AshwoodおよびBorтер編)に詳細に記載されている。

40

一実施形態では、血液試料採取前に最大12時間、例えば約10時間、対象に絶食させ

50

る。

【0142】

別の実施形態では、本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約2%、例えば、少なくとも約2%、2.7%、少なくとも約3%、少なくとも約3.8%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約8.3%、少なくとも約9%、少なくとも約9.3%、少なくとも約10%、少なくとも約11%、少なくとも約12%、少なくとも約13%、少なくとも約13.6%、少なくとも約14%、少なくとも約15%、少なくとも約16%、少なくとも約17%、少なくとも約18%、少なくとも約19%、少なくとも約20%、少なくとも約21%、少なくとも約22%、少なくとも約22.8%、少なくとも約23%、少なくとも約24%、少なくとも約25%、少なくとも約26%、少なくとも約27%、少なくとも約27.4%、少なくとも約28%、少なくとも約28.6%、少なくとも約29%、少なくとも約30%、少なくとも約31%、少なくとも約31.4%、少なくとも約32%、少なくとも約33%、少なくとも約33.2%、少なくとも約34%、少なくとも約35%、少なくとも約36%、少なくとも約36.7%、少なくとも約37%、少なくとも約38%、少なくとも約39%、少なくとも約40%、少なくとも約42%、少なくとも約44%、少なくとも約46%、少なくとも約48%、少なくとも約50%、少なくとも約52%、少なくとも約54%、少なくとも約56%、少なくとも約58%、少なくとも約60%、少なくとも約62%、少なくとも約64%、少なくとも約66%、少なくとも約67%、少なくとも約67.9%、少なくとも約68%、少なくとも約70%、少なくとも約75%または少なくとも約80%減少する。いくつかの実施形態では、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して2.7%、約3.8%、約8.3%、約9.3%、約11%、約13.6%、約22.8%、約27.4%、約28.6%、約31.4%、約33.2%、約36.7%または約67.9%減少する。

10

20

【0143】

いくつかの実施形態では、約4g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約27.4%減少し、ここでは、対象または対象群はスタチン併用療法を受けておらず、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約500mg/dlかつ約1,500mg/dl以下であった。

30

【0144】

いくつかの実施形態では、約2g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約2.7%減少し、ここでは、対象または対象群はスタチン併用療法を受けず、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約500mg/dlかつ約1,500mg/dl以下であった。

【0145】

いくつかの実施形態では、約4g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約67.9%減少し、ここでは、対象または対象群はスタチン併用療法を受け、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約500mg/dlかつ約1,500mg/dl以下であった。

40

【0146】

いくつかの実施形態では、約2g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約33.2%減少し、ここでは、対象または対象群はスタチン併用療法を受け、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約500mg/dlかつ約1,500mg/dl以下であった。

50

【0147】

いくつかの実施形態では、約4g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約36.7%減少し、ここでは、対象または対象群はアトルバスタチン併用療法を受け、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約200mg/dlかつ約500mg/dl未満であった。

【0148】

いくつかの実施形態では、約2g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群には、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約9.3%減少し、ここでは、対象または対象群はアトルバスタチン併用療法を受け、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約200mg/dlかつ約500mg/dl未満であった。

10

【0149】

いくつかの実施形態では、約4g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約31.4%減少し、ここでは、対象または対象群はロスバスタチン併用療法を受け、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約200mg/dlかつ約500mg/dl未満であった。

【0150】

いくつかの実施形態では、約2g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約11%減少し、ここでは、対象または対象群はロスバスタチン併用療法を受け、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約200mg/dlかつ約500mg/dl未満であった。

20

【0151】

いくつかの実施形態では、約4g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約13.6%減少し、ここでは、対象または対象群はシンバスタチン併用療法を受け、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約200mg/dlかつ約500mg/dl未満であった。

30

【0152】

いくつかの実施形態では、約2g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約3.8%減少し、ここでは、対象または対象群はシンバスタチン併用療法を受け、ベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約200mg/dlかつ約500mg/dl未満であった。

【0153】

いくつかの実施形態では、約4g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約22.8%減少し、ここでは、対象または対象群はベースライン（またはベースライン中央値）のトリグリセリド値が少なくとも約200mg/dlかつ約500mg/dl未満であり、かつ対象または対象群はロスバスタチン併用療法（5～10mg/日）、アトルバスタチン併用療法（10～20mg/日）、シンバスタチン併用療法（20～40mg/日、エゼチミブを併用しない）およびシンバスタチン併用療法（10～20mg/日、エゼチミブ5～10mg/日を併用する）から選択されるスタチン併用療法を受けていた。

40

【0154】

いくつかの実施形態では、約2g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約8.3%減少し、ここでは、対象または対象群はベースライン（またはベースラ

50

イン中央値)のトリグリセリド値が少なくとも約200mg/dlかつ約500mg/dl未満であり、かつ対象または対象群はロスバスタチン併用療法(5~10mg/日)、アトルバスタチン併用療法(10~20mg/日)、シンバスタチン併用療法(20~40mg/日、エゼチミブを併用しない)およびシンバスタチン併用療法(10~20mg/日、エゼチミブ5~10mg/日を併用する)から選択されるスタチン併用療法を受けていた。

【0155】

いくつかの実施形態では、約4g/日の本発明の組成物による治療を約12週間実施すると、対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRPがベースラインに比して少なくとも約28.6%減少し、ここでは、対象または対象群はベースライン(またはベースライン中央値)のトリグリセリド値が少なくとも約200mg/dlかつ約500mg/dl未満であり、かつ対象または対象群はロスバスタチン併用療法(20~40mg/日)、アトルバスタチン併用療法(40~80mg/日)、シンバスタチン併用療法(80mg/日、エゼチミブを併用しない)およびシンバスタチン併用療法(40~80mg/日、エゼチミブ5~10mg/日を併用する)から選択されるスタチン併用療法を受けていた。

10

【0156】

いくつかの実施形態では、本開示の方法のいずれか1つに従って治療を受けた対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRP値がベースラインに比して有意な減少を示さずに減少するか、ICAM-1、ox-LDL、Lp-PLA₂および/またはIL-6のいずれか1つ以上がベースラインに比して減少する。いくつかの実施形態では、本開示の方法のいずれか1つに従って治療を受けた対象または対象群では、プラセボ補正後のhsCRP値がベースラインに比して減少し、かつプラセボ補正後のox-LDLおよび/またはLp-PLA₂がベースラインに比して減少する。

20

【0157】

別の実施形態では、本発明は、必要とする患者の原発性高コレステロール血症および/または混合型脂質異常症(フレデリクソンIIa型およびIIb型)を治療または予防する方法を提供し、この方法は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。関連する実施形態では、本発明は、スタチンまたはナイアシンの持続放出単独療法による治療では十分ではないと考えられる場合(フレデリクソンIV型高脂血症)に1つまたは複数の対象のトリグリセリド値を低下させる方法を提供する。

30

【0158】

別の実施形態では、本発明は、心筋梗塞の既往のある患者に非致死性心筋梗塞が再発するリスクを治療または予防する方法を提供し、この方法は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。

【0159】

別の実施形態では、本発明は、動脈硬化性疾患の進行を遅らせるまたは消退を促進する方法を提供し、この方法は、必要とする対象に本明細書に開示される1つ以上の組成物を投与することを含む。

【0160】

別の実施形態では、本発明は、必要とする患者の血清トリグリセリド超高値(例えば、IVおよびV型高脂血症)を治療または予防する方法を提供し、この方法は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。

40

【0161】

【0162】

別の実施形態では、本発明は、血清トリグリセリドが超高値(例えば、1000mg/dl超または2000mg/dl超)であり膵炎を発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、この方法は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。

【0163】

50

一実施形態では、EPAの1日量を約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1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、約10mg、約11mg、約12mg、約13mg、約14mg、約15mg、約16mg、約17mg、約18mg、約19mg、約20mg、約21mg、約22mg、約23mg、約24mg、約25mg、約50mg、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、約5025mg、約5050mg、約5075mg、約5100mg、約5125mg、約5150mg、約5175mg、約5200mg、約5225mg、約5250mg、約5275mg、約5300mg、約5325mg、約5350mg、約5375mg、約5400mg、約5425mg、約5450mg、約5475mg、約5500mg、約5525mg、約5550mg、約5575mg、約5600mg、約5625mg、約5650mg、約5675mg、約5

10

20

30

40

50

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 とするの に 十分 な 量 の 本 発 明 の 組
成 物 を 対 象 に 投 与 す る。

【0164】

別の実施形態では、従来の西洋型食餌を摂取している1つまたは複数の対象の治療に本
明細書に開示されるいずれかの方法を用いる。一実施形態では、本発明の方法は、対象を
西洋型食餌の摂取者であるか賢明な食餌の摂取者であるかを確認し、次いで対象が西洋型
食餌の摂取者であれば、その対象を治療する段階を含む。本明細書の「西洋型食餌」とい
う用語は一般に、総カロリーの百分率で炭水化物約45%～約50%、脂肪約35%～約
40%、タンパク質約10%～約15%からなる典型的な食餌を指す。上記のものに代え
てまたは加えて、西洋型食餌が赤肉、加工肉、甘いもの、精製穀物およびデザート of 摂取
量が比較的多いこと、例えば、総カロリーの50%超、60%超または70%超が上に挙
げた供給源に由来することを特徴とする場合もある。

【0165】

別の実施形態では、1日当たりの魚の摂取量が約150g未満、約125g未満、約1
00g未満、約75g未満、約50g未満、約45g未満、約40g未満、約35g未満
、約30g未満、約25g未満、約20gまたは約15g未満（実数値または平均値）で

10

20

30

40

50

ある1つまたは複数の対象の治療に本明細書に開示されるいずれかの方法を用いる。

【0166】

別の実施形態では、食餌供給源からのオメガ-3脂肪酸の摂取量が1日当たり約10g未満、約9g未満、約8g未満、約7g未満、約6g未満、約5g未満、約4g未満、約3g未満、約2g未満（実数値または平均値）である1つまたは複数の対象の治療に本明細書に開示されるいずれかの方法を用いる。

【0167】

別の実施形態では、食餌供給源からのEPAとDHA（合計）の摂取量が1日当たり約2.5g未満、約2g未満、約1.5g未満、約1g未満、約0.5g未満、約0.25g未満または約0.2g未満（実数値または平均値）である1つまたは複数の対象の治療に本明細書に開示されるいずれかの方法を用いる。

10

【0168】

一実施形態では、本発明の各種実施形態に有用な組成物は、有効成分として多価不飽和脂肪酸を含む。別の実施形態では、このような組成物は有効成分としてEPAを含む。本明細書で使用される「EPA」という用語は、エイコサペンタエン酸（例えば、エイコサー-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエン酸）および／またはその薬学的に許容されるエステル、誘導体、抱合体もしくは塩または上記のうちのいずれかの混合物を指す。

【0169】

一実施形態では、EPAは全シス-エイコサー-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエン酸を含む。別の実施形態では、EPAはエイコサペンタエン酸エステルの形態である。別の実施形態では、EPAはEPAのC₁~C₅アルキルエステルを含む。別の実施形態では、EPAはエイコサペンタエン酸エチルエステル、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。また別の実施形態では、EPAは全シス-エイコサー-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエン酸エチルエステルを含む。

20

【0170】

また別の実施形態では、EPAはエチル-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の他の任意のエステルもしくは塩または遊離酸型のEPAを含む。EPAはほかにも、酸化速度は低下させるが生物学的作用は全く変化させない2置換誘導体をはじめとする誘導体の形態であってもよい。

30

【0171】

本文脈での「薬学的に許容される」という用語は、問題の物質が、対象に対する許容されない毒性も組成物の他の成分との許容されない相互作用も生じないことを意味する。

【0172】

一実施形態では、本発明に従って使用するのに適した組成物中に存在するEPAは、超高純度EPAを含む。EPAに関して本明細書で使用される「超高純度」という用語は、EPAを少なくとも90重量%（用語「EPA」が本明細書で定義および例示される場合）含む組成物を指す。超高純度EPAはさらに高純度のEPA、例えば、全脂肪酸の少なくとも91重量%、少なくとも92重量%、少なくとも93重量%、少なくとも94重量%、少なくとも95重量%、少なくとも96重量%、少なくとも97重量%、少なくとも98重量%または少なくとも99%のEPAを含み得るものであり、ここでは、EPAは本明細書に記載される任意の形態のEPAである。超高純度EPAはこのほか、本明細書に記載されるいずれかのEPAの説明（例えば、不純物プロファイル）によって定義され得る。

40

【0173】

いくつかの実施形態では、EPAは組成物中に約50mg~約5000mg、約75mg~約2500mgまたは約100mg~約1000mg、例えば、約50mg、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

50

g、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または約5000mgの量で存在する。

【0174】

各種実施形態において、EPA（例えば、E-EPAまたは超高純度E-EPA）中に抗酸化剤が1種類以上存在していてよい。適切な抗酸化剤の非限定的な例としては、トコフェロール、レシチン、クエン酸および／またはアスコルビン酸が挙げられる。EPA中には通常、必要に応じて1種類以上の抗酸化剤が約0.01%～約0.1重量%または約0.025%～約0.05重量%存在する。

【0175】

一実施形態では、本発明の組成物がドコサヘキサエン酸またはE-DHAなどのその誘導体を含む場合、それを総脂肪酸の約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%以下含有する。別の実施形態では、本発明の組成物は、ドコサヘキサエン酸もE-DHAなどのその誘導体も実質的に含有しない。また別の実施形態では、本発明の組成物はドコサヘキサエン酸もE-DHAも全く含有しない。

10

20

30

40

50

【0176】

別の実施形態では、EPAは、本発明による組成物中に存在する全脂肪酸の少なくとも約60重量%、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97重量%、少なくとも約98重量%、少なくとも約99重量%または100重量%を占める。

【0177】

別の実施形態では、本発明の組成物は、EPA以外の任意の脂肪酸またはその誘導体を総組成物または総脂肪酸含有量の30重量%未満、20重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満または0.25重量%未満含有する。「EPA以外の脂肪酸」の具体例としては、リノレン酸(LA)もしくはエチルリノレン酸などのその誘導体、アラキドン酸(AA)もしくはエチルAAなどのその誘導体、ドコサヘキサエン酸(DHA)もしくはエチルDHAなどのその誘導体、アルファリノレン酸(ALA)もしくはエチルALAなどのその誘導体、ステアラドン酸(stearadonic acid)(STA)もしくはエチルSAなどのその誘導体、エイコサトリエン酸(ETA)もしくはエチルETAなどのその誘導体および/またはドコサペンタエン酸(DPA)もしくはエチルDPAなどのその誘導体が挙げられる。

【0178】

別の実施形態では、本発明の組成物は、次に挙げる特徴を1つ以上有する：(a) エイコサペンタエン酸エチルエステルが、組成物中に存在する総脂肪酸の少なくとも96重量%、少なくとも97重量%もしくは少なくとも98重量%を占める；(b) 組成物は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4重量%以下、3重量%以下または2重量%以下含有する；(c) 組成物はエイコサペンタエン酸エチルエステル以外の任意の個々の脂肪酸を0.6重量%以下、0.5重量%以下、0.4重量%以下もしくは0.3重量%以下含有する；(d) 組成物は屈折率(20℃)が約1～約2、約1.2～約1.8もしくは約1.4～約1.5である；(e) 組成物は比重(20℃)が約0.8～約1.0、約0.85～約0.95もしくは約0.9～約0.92である；(f) 組成物は重金属を20ppm以下、15ppm以下もしくは10ppm以下含有する；(g) 組成物はヒ素を5ppm以下、4ppm以下、3ppm以下もしくは2ppm以下含有する；および/または(h) 組成物は過酸化物価が5meq/kg以下、4meq/kg以下、3meq/kg以下もしくは2meq/kg以下である。

【0179】

別の実施形態では、本発明において有用な組成物は、少なくとも95重量%のエイコサペンタエン酸エチル(EPA-E)と、約0.2重量%～約0.5重量%のオクタデカテトラエン酸エチル(ODTA-E)と、約0.05重量%～約0.25重量%のノナエカペンタエン酸エチル(nonaecapentaenoate ethyl)(NDPA-E)と、約0.2重量%～約0.45重量%のアラキドン酸エチル(AA-E)と、約0.3重量%～約0.5重量%のエイコサテトラエン酸エチル(ETA-E)と、約0.05重量%～約0.32重量%のヘンエイコサペンタエン酸エチル(HPA-E)とを含むか、これらから実質的になるか、これらからなるものである。別の実施形態では、組成物はカプセル殻内に存在する。また別の実施形態では、カプセル殻は化学修飾ゼラチンを含有しない。

【0180】

別の実施形態では、本発明において有用な組成物は、少なくとも95重量%、96重量%または97重量%のエイコサペンタエン酸エチルと、約0.2重量%～約0.5重量%のオクタデカテトラエン酸エチルと、約0.05重量%～約0.25重量%のノナエカペンタエン酸エチル(nonaecapentaenoate ethyl)と、約0.2重量%～約0.45重量%のアラキドン酸エチルと、約0.3重量%～約0.5重量%のエイコサテトラエン酸エチルと、約0.05重量%～約0.32重量%のヘンエイコサペ

ンタエン酸エチルとを含むか、これらから実質的になるか、これらからなるものである。任意選択で、組成物は、DHAまたはエチル-DHAなどのその誘導体を約0.06重量%以下、約0.05重量%以下または約0.04重量%以下含有する。一実施形態では、組成物は、DHAまたはエチル-DHAなどのその誘導体を実質的に含有しないか、全く含有しない。組成物は任意選択でさらに、1種類以上の抗酸化剤（例えば、トコフェロール）を約0.5%以下または0.05%以下の量で含む。別の実施形態では、組成物は、トコフェロールを約0.05重量%～約0.4重量%、例えば、約0.2重量%含む。別の実施形態では、約500mg～約1gの組成物をカプセル殻に入れて提供する。別の実施形態では、カプセル殻は化学修飾ゼラチンを含むしない。

【0181】

別の実施形態では、本発明において有用な組成物は、少なくとも96重量%のエイコサペンタエン酸エチルと、約0.22重量%～約0.4重量%のオクタデカテトラエン酸エチルと、約0.075重量%～約0.20重量%のノナエカペンタエン酸エチル（nonaeca-pentaenoate ethyl）と、約0.25重量%～約0.40重量%のアラキドン酸エチルと、約0.3重量%～約0.4重量%のエイコサテトラエン酸エチルと、約0.075重量%～約0.25重量%のヘンエイコサペンタエン酸エチルとを含むか、これらから実質的になるか、これらからなるものである。任意選択で、組成物は、DHAまたはエチル-DHAなどのその誘導体を約0.06重量%以下、約0.05重量%以下または約0.04重量%以下含有する。一実施形態では、組成物は、DHAまたはエチル-DHAなどのその誘導体を実質的に含有しないか、全く含有しない。組成物は任意選択でさらに、1種類以上の抗酸化剤（例えば、トコフェロール）を約0.5%以下または0.05%以下の量で含む。別の実施形態では、組成物は、トコフェロールを約0.05重量%～約0.4重量%、例えば、約0.2重量%含む。別の実施形態では、本発明は、カプセル殻内に上記組成物を約500mg～約1g含む剤形を提供する。一実施形態では、剤形はゲルもしくは液体含有カプセルであり、1シート当たりのカプセル数が1～約20個のブリスターパッケージに包装されている。

【0182】

別の実施形態では、本発明において有用な組成物は、少なくとも96重量%、97重量%または98重量%のエイコサペンタエン酸エチルと、約0.25重量%～約0.38重量%のオクタデカテトラエン酸エチルと、約0.10重量%～約0.15重量%のノナエカペンタエン酸エチル（nonaeca-pentaenoate ethyl）と、約0.25重量%～約0.35重量%のアラキドン酸エチルと、約0.31重量%～約0.38重量%のエイコサテトラエン酸エチルと、約0.08重量%～約0.20重量%のヘンエイコサペンタエン酸エチルとを含むか、これらから実質的になるか、これらからなるものである。任意選択で、組成物は、DHAまたはエチル-DHAなどのその誘導体を約0.06重量%以下、約0.05重量%以下または約0.04重量%以下含有する。一実施形態では、組成物は、DHAまたはエチル-DHAなどのその誘導体を実質的に含有しないか、全く含有しない。組成物は任意選択でさらに、1種類以上の抗酸化剤（例えば、トコフェロール）を約0.5%以下または0.05%以下の量で含む。別の実施形態では、組成物は、トコフェロールを約0.05重量%～約0.4重量%、例えば、約0.2重量%含む。別の実施形態では、本発明は、カプセル殻内に上記組成物を約500mg～約1g含む剤形を提供する。別の実施形態では、カプセル殻は化学修飾ゼラチンを含むしない。

【0183】

別の実施形態では、本明細書に記載の組成物を1日1回または2回対象に投与する。別の実施形態では、それぞれ本明細書に記載の組成物を約1g（例えば、約850mg～約1150mg、約900mg～約1100mg、約950mg～約1050mgまたは約1000mg）含有するカプセルを対象に1個、2個、3個または4個連日投与する。別の実施形態では、それぞれ本明細書に記載の組成物を約1g（例えば、約850mg～約1150mg、約900mg～約1100mg、約950mg～約1050mgまたは約

1000mg) 含有するカプセルを午前中に、例えば午前5時前後～午前11前後に1個または2個、夜に、例えば午後5時前後～午後11前後にそれぞれ本明細書に記載の組成物を約1g含有するカプセルを1個または2個、対象に投与する。

【0184】

一実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象は、ほかに脂質を変化させる治療法、例えば、スタチン、フィブラート、ナイアシンおよび／またはエゼチミブ療法を受けていない。一実施形態では、本発明の方法に従って治療を受ける対象は、フィブラートまたは硝酸療法を受けていない。

【0185】

別の実施形態では、本発明において有用な組成物は経口投与が可能である。本明細書の「経口投与が可能」または「経口投与」という用語は、薬剤またはその組成物を嚥下するかどうかに関係なく、その薬剤または組成物を対象の口腔内に入れて任意の形態で対象に送達することを包含する。したがって、「経口投与」はバツカルおよび舌下投与ならびに経食道投与を包含する。一実施形態では、組成物はカプセル内、例えば軟ゼラチンカプセル内に存在する。

10

【0186】

本発明に従って使用する組成物は、1つ以上の投与単位として製剤化することができる。本明細書の「用量単位」および「投与単位」という用語は、治療効果が得られる単回投与に適した量の治療剤を含有する1回分の医薬組成物を指す。このような投与単位を1日1回～複数回（すなわち、1回～約10回、1回～8回、1回～6回、1回～4回または1回～2回）または治療反応を誘発するのに必要な回数だけ投与することができる。

20

【0187】

一実施形態では、組成物はエイコサペンタエン酸エチルエステルを約1g～約4g含み、ドコサヘキサエン酸を実質的に含有しない。

【0188】

別の実施形態では、本発明は、必要とする対象の中等度ないし重度の高トリグリセリド血症の治療における本明細書に記載の任意の組成物の使用を提供し、この使用は、空腹時ベースライントリグリセリド値が約500mg/dl～約1500mg/dlの対象を準備することと、その対象に医薬本明細書に記載の組成物を投与することとを含む。一実施形態では、組成物はエイコサペンタエン酸エチルエステルを約1g～約4g含み、ドコサヘキサエン酸を実質的に含有しない。

30

【0189】

一実施形態では、本発明の組成物は、室温もしくは冷蔵温度（例えば、約5℃～約5～10℃）に維持した密閉容器または凍結させた密閉容器内に約1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月または12か月の期間保管した場合、有効成分（1つまたは複数）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%が最初の状態で容器内に存在する。

【0190】

一実施形態では、本発明は、任意の心血管系疾患を治療する薬剤の製造における本明細書に記載の組成物の使用を提供する。別の実施形態では、対象は糖尿病患者である。

40

【0191】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物を心血管系障害の治療に組成物を使用するための説明書とともに包装する。

【実施例】

【0192】

実施例1. 加齢性記憶障害のある対象における認知能力の改善

【0193】

一般に認められている加齢性記憶障害（「AAMI」）の基準に従って、主観的および客観的記憶障害のある被験者における96%超エチルーEPAの有効性、忍容性および安

50

全性を評価するため、6週間の単一施設プラセボ対照並行群間無作為化二重盲検用量設定予備試験を実施した。本試験の第一の目的は、96%超エチル-EPA 1g/日、2g/日および4g/日がAAMIの被験者の認知能力に及ぼす効果をプラセボと比較して判定することであった。

【0194】

本試験の第二の目的は以下の通りであった：

1. 次に挙げるコンピュータによる一連の認知機能検査に対する96%超E-EPAの効果判定すること：

- ・注意課題の持続力；
- ・作業記憶課題の質；
- ・エピソード記憶の質；および
- ・注意課題のスピード；

10

2. ルーチンの臨床検査、有害事象（「AE」）モニタリングおよびバイタルサインから96%超E-EPAの安全性および忍容性を判定すること；ならびに

3. 血漿および赤血球膜中の必須脂肪酸の測定によって、96%超E-EPAの認知評価項目に対する用量-効果関係の可能性を判定すること。

【0195】

本試験の母集団は、自己報告による記憶喪失を訴え、ウェクスラー記憶検査の対連合学習（「PAL」）サブセットの合計得点13～20点によって判定される年齢の適合する高齢者集団の平均値を少なくとも1標準偏差下回る得点の主観的および客観的認知障害があり、ウェクスラー成人知能検査の語彙下位検査における尺度化得点が少なくとも9点（未処理得点が少なくとも32点）であることによって判定される十分な知的機能の証拠があり、ミニメンタルステート検査（「MMSE」）の得点が24点以上で認知症がないことが判定された50～70歳の男女であった。

20

【0196】

以下の除外基準に基づいて、潜在的な被験者を除外した：

- ・治験薬の投薬規定に従う見込みがないか、従う能力がない；
- ・精神疾患簡易構造化面接法（「MINI」）／精神障害の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）（第4版）テキスト改訂版（「TR」）の基準に従って定められる大うつ病性障害、アルツハイマー型認知症または血管性認知症と診断される；

30

- ・次に挙げる現病歴または既往歴がある：
 - ・認知機能に影響を及ぼす可能性のある神経障害または精神障害；
 - ・クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性消化器疾患；
 - ・基底細胞癌以外の癌；
 - ・12誘導ECGによって測定される臨床的に重要な心異常；
- ・十分に管理できない他の任意の医学的状态または併発疾患があり、試験担当者の考えでは、試験に参加すると被験者が危険に曝されるか、試験の結果に影響を及ぼすか、被験者が試験に参加する能力に影響を及ぼす可能性がある；

- ・対象とする母集団の正常範囲から外れ、試験担当者が被験者の試験への適性に影響を及ぼすと考える臨床的に重要なスクリーニングの結果（例えば、血液学的検査、生化学的検査）またはバイタルサインがみられる；

40

- ・ベースライン来院前4週間以内に何らかの医学的状态に対する処方薬を変えた；
- ・ベースライン来院前4週間以内または試験治療期間中にオメガ-3を補充した；
- ・現在、抗凝固薬または325mgを超える1日量のアスピリンを服用している；
- ・ベースライン来院前2週間以内または6週間の治療期間中にオピエートまたは抗ヒスタミン剤を含有する鎮咳薬または感冒薬を服用した；ならびに
- ・被験薬またはプラセボの任意の成分に対して既知のアレルギーがある。

【0197】

94例をE-EPA 1gの連日投与群（n=23）、E-EPA 2gの連日投与群（

50

n = 24)、E-EPA 4 g の連日投与群 (n = 24)、プラセボ 1 g の連日投与群 (n = 7)、プラセボ 2 g の連日投与群 (n = 8) およびプラセボ 4 g の連日投与群 (n = 8) の 6 群に無作為に分けた。E-EPA を E-EPA 96% 超と抗酸化剤の dl- α -トコフェロール 0.2% とを含有する 500 mg 軟ゲルカプセルとして投与した。プラセボカプセルは流動パラフィン 467 mg と dl- α -トコフェロール 0.2% とを含有するものとした。91 例が試験を完了した。E-EPA 2 g 投与群の 2 例およびプラセボ 2 g 投与群の 1 例が試験を中止した。

【0198】

本試験はスクリーニング来院、訓練来院および 4 回の試験来院で構成されていた。スクリーニング来院時、認知機能検査 (言語性対連合学習 [PAL] 下位尺度、語彙下位検査、記憶評価質問票 [MAC-Q]、ミニメンタルステート検査 [MMSE] および MINI [精神疾患簡易構造化面接法; 精神障害の診断・統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 第 4 版 (DSM-IV) の第 1 節および 2 節ならびに気分変調症])、血液学的検査、臨床化学検査および 12 誘導心電図 (ECG) により被験者の適格性を判定した。訓練来院時、被験者に CDR コンピュータ化システムの使用方法を教えた。被験者に被験薬を 6 週間服用させ、第 0 日、14 日、28 日および 42 日、被験者に一連の CDR 認知機能検査を受けさせた。

【0199】

スクリーニング時、言語性対連合学習 1 (ウェクスラー記憶検査)、WAIS の語彙下位検査、MAC-Q、MMSE および MINI (DSM-IV の第 1 節および 2 節ならびに気分変調症) を用いて認知機能検査および試験への適性を評価した。

【0200】

来院 2 回目 (訓練来院)、来院 3 回目 (ベースライン)、来院 4 回目 (第 14 日)、来院 5 回目 (第 28 日) および来院 6 回目 (第 42 日) にコンピュータによる CDR 認知評価システムから選択した一連の課題を与えた。各検査セッションで並行形式の検査を実施した。全課題をコンピュータで制御し、情報を高解像度モニターに表示し、一方に「はい」、もう一方に「いいえ」が書かれた 2 種類のボタンを備えた反応モデルにより反応を記録した。5 つの CDR 合成得点を主要/副次結果変数として用いた。課題のタイトルは以下の通りであった：

- ・単語提示
- ・即時単語再生
- ・画像提示
- ・単純反応時間
- ・数字覚度 (Digit Vigilance)
- ・選択反応時間
- ・空間作業記憶
- ・数値作業記憶
- ・遅延単語再生
- ・単語再認
- ・画像再認
- ・気分および注意力の Bond-Lader 視覚的アナログ尺度
- ・コンピュータのマウスを用いた検査。

【0201】

方法に一貫性をもたせるため、試験施設の職員および試験の被験者には認知機能検査および一連の CDR 検査に関して十分な訓練を実施した。各変数の結果は、CDR によって開発されたマシンインターフェースを用いて自動的に記録された。

【0202】

来院 1 回目 (スクリーニング) ならびに来院 4 回目、5 回目および 6 回目に血液試料 (10 mL) を採取した。MSR Lipid Analysis (Scottish C

10

20

30

40

50

rop Research Institute、Dundee、UK)により分析を実施した。スクリーニング試料をEFA測定の基本ラインとした。血漿、血清およびRBC懸濁物から脂質を抽出して脂肪酸メチルエステルに変換し、これをガスクロマトグラフィーにより分析し、試料1グラム当たりの脂肪酸のマイクログラム数($\mu\text{g F A/g}$)および正規化した面積百分率として脂肪酸プロファイルを得た。

【0203】

基本ライン後に少なくとも1回来院した無作為化被験者全例を、実際に受けた治療に関係なくIntent to Treat(「ITT」)集団に含めた。

【0204】

著しいプロトコル違反者を除く試験を完了した無作為化被験者全例を安全性Per Protocol集団とした。有効性Per Protocol集団は有効性試験完了者に基づくものであった。安全性Per Protocol集団と有効性Per Protocol集団の切片により試験Per Protocol集団が定められた。

【0205】

被験薬を少なくとも1用量投与した無作為化被験者を全例、安全性集団に含めた。

【0206】

すべての合成得点、主要変数および副次変数の要約統計量をITT集団および試験Per Protocol集団で別個に得た。未補正のデータおよび基本ラインとの差のデータ(すなわち、第0日の同時刻における投薬前評価との差)の両方を要約統計処理した。治療、日数および時点により要約統計量を計算した。要約統計量にはn、平均値、中央値、SD、平均値の標準誤差(「SEM」)、最小値および最大値が含まれていた。

【0207】

SAS(登録商標)PROC MIXED Version 8.2を用いて、各主要変数の基本ラインデータとの差を共分散分析(「ANCOVA」)により評価した。治療、日数、時点、治療×日数、治療×時点、治療×日数×時点の固定効果を適合させた。repeatedステートメントを用いて、治療中の被験者を連用効果として適合させた。複合対称性の共分散構造を用いた。被験者の第0日の同時刻における投薬前評価を分析の共変量として用いた。

【0208】

治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用の最小二乗平均値(LS平均値)を計算した。この形式分析はITT集団と試験PP集団で別個に行った。

【0209】

安全性評価は安全性集団に基づくものとした。AE、バイタルサイン、12誘導ECG、臨床検査データ、既往歴および被験薬遵守の観点から安全性および忍容性を評価した。安全性および忍容性のデータを治療群ごとに表した。

【0210】

基本ライン時、第14日、第28日および第42日にRBCおよび血漿中EFAのデータを収集し、各治療群の来院ごとにまとめた。このほか、基本ラインからの変化および基本ラインからの変化パーセントをまとめた。エチルーEPA投与群およびエチルーEPA対プラセボのANCOVA比較を実施した。

【0211】

有効性結果

ITT集団および試験PP解析集団についての一連のCDR認知機能検査の分析をすべて完了した。

【0212】

注意力のIntent to Treat解析では、統計的に有意な治療効果ならびに治療、治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。いずれの時点でも積極的治療とプラセボの間にLS平均値の差はみられなかった。

【0213】

寄与サブタスクである単純反応時間および数字覚度(Digit Vigilance

10

20

30

40

50

）のスピードには統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。サブタスクの尺度である選択反応時間に統計的に有意な治療×日数の相互作用がみられた ($p = 0.011$)。

【0214】

試験Per Protocol集団の注意力には統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。いずれの時点でも積極的治療とプラセボの間に差はみられなかった。

【0215】

サブタスクである単純反応時間および数字覚度 (Digit Vigilance) のスピードには統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。サブタスクの尺度である選択反応時間に統計的に有意な治療×日数の相互作用がみられた ($p = 0.013$)。

10

【0216】

Intent-to-Treatの注意持続力および寄与サブタスクである数字覚度目標発見率 (Digit Vigilance Targets Detected) 検査では、統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。

【0217】

試験Per Protocolの注意持続力検査では、統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。

20

【0218】

サブタスクである数字覚度目標発見率 (Digit Vigilance Targets Detected) では、統計的に有意な治療×時点の相互作用がみられた ($p = 0.040$)。

【0219】

Intent-to-Treatの作業記憶の質の検査では、統計的に有意な治療×日数の相互作用がみられた ($p = 0.019$)。

【0220】

寄与サブタスクである空間作業記憶の感度指数に統計的に有意な治療×日数の相互作用がみられた ($p = 0.015$)。

30

【0221】

数値作業記憶の感度指数については、治療×日数の相互作用に統計的傾向がみられた ($p = 0.089$)。

【0222】

試験Per Protocolの作業記憶検査の質に統計的に有意な治療×日数の相互作用がみられた ($p = 0.021$)。

【0223】

寄与サブタスクである空間作業記憶感度指数に統計的に有意な治療×日数の相互作用がみられた ($p = 0.014$)。

【0224】

40

Intent-to-Treatのエピソード二次記憶検査の質については、統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。エチルーEPALgおよび2gでは、プラセボに対してLSの差の平均値に全体の統計的に有意な減少がみられた (それぞれ $p = 0.040$ および $p = 0.035$)。

【0225】

寄与サブタスクである即時単語再生および遅延単語再生の精度ならびに単語再認および画像再認の感度指数には、統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。即時単語再生の精度については、1gの第14日 ($p = 0.028$) および2gの第28日 ($p = 0.017$) でLSの差の平

50

均値に統計的に有意な減少がみられた。午前1時の1 gおよび2 gではプラセボに対して統計的に有意な減少がみられた（それぞれ $p = 0.040$ および $p = 0.028$ ）。エチルーEPA 1 g対プラセボの第14日、午後2時（ $p = 0.020$ ）および2 gの第28日、午前1時（ $p = 0.006$ ）で統計的に有意な減少がみられた。単語再認感度指数については、エチルーEPA 1 gの第28日（ $p = 0.024$ ）および4 gの第42日（ $p = 0.038$ ）でプラセボに対してLSの差の平均値に統計的に有意な減少がみられた。4 gの午後2時で統計的に有意な減少がみられ（ $p = 0.045$ ）、4 gの第28日、午後2時（ $p = 0.030$ ）でプラセボに対して統計的に有意な減少がみられた。画像再認感度指数については、1 gの第28日、午前2時（ $p = 0.017$ ）および午後2時（ $p = 0.040$ ）でプラセボに対してLSの差の平均値に統計的に有意な減少がみられた。試験Per Protocolのエピソード二次記憶検査の質については、統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。1 gおよび2 gでは、プラセボに対してLSの差の平均値に全体の統計的に有意な減少がみられた（それぞれ $p = 0.043$ および $p = 0.036$ ）。

【0226】

寄与サブタスクである即時単語再生および遅延単語再生の精度ならびに単語再認および画像再認の感度指数には、統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。即時単語再生の精度については、エチルーEPA 1 gの第14日（ $p = 0.024$ ）および2 gの第28日（ $p = 0.017$ ）でプラセボに対するLSの差の平均値に統計的に有意な減少がみられた。1 gおよび2 gの午前1時（それぞれ $p = 0.038$ および $p = 0.029$ ）ならびに1 gの午前2時（ $p = 0.048$ ）で統計的に有意な減少がみられた。1 g対プラセボの第14日、午後2時（ $p = 0.019$ ）および2 gの第28日、午前1時（ $p = 0.006$ ）で統計的に有意な減少がみられた。

【0227】

単語再認感度指数については、4 gの第42日（ $p = 0.038$ ）および1 gの第28日（ $p = 0.027$ ）でプラセボに対するLSの差の平均値に統計的に有意な減少がみられた。

【0228】

画像再認感度指数については、1 gの第28日、午前2時（ $p = 0.020$ ）および午後2時（ $p = 0.026$ ）でプラセボに対してLSの差の平均値に統計的に有意な減少がみられた。

【0229】

Intent-to-Treatの記憶スピード、寄与サブタスクである空間作業記憶および数値作業記憶のスピードならびに単語再認および画像再認のスピードには、統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。空間作業記憶スピードについては、エチルーEPA 4 gの第14日、午後1時（ $p = 0.048$ ）でプラセボに対してLSの差の平均値に統計的に有意な有益性がみられ、4 gの第42日、午前1時（ $p = 0.061$ ）で有益性の傾向がみられた。画像再認スピードについては、1 gの第14日、午前2時（ $p = 0.084$ ）および第28日、午前1時（ $p = 0.085$ ）でプラセボに対して有益性の傾向がみられた。

【0230】

試験Per Protocolの記憶スピード、寄与サブタスクである空間作業記憶および数値作業記憶のスピードならびに単語再認および画像再認のスピードには、統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。

【0231】

Intent-to-Treatの自己評価による注意力には統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。エチルーEPA 2 gの第28日（ $p = 0.047$ ）における評価では、プラセボに対し

てLSの差の平均値に統計的に有意な減少がみられた。2 gの第28日、午前2時でプラセボに対して評価に統計的に有意な減少がみられた ($p = 0.041$)。試験Per Protocolの自己評価による注意力には統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。エチルーEPA 2 gの第28日 ($p = 0.035$) でプラセボに対して評価におけるLSの差の平均値に統計的に有意な減少がみられた。2 gの第28日、午前2時でプラセボに対して評価に統計的に有意な減少がみられた ($p = 0.033$)。

【0232】

Intent-to-Treatの自己評価による満足感に統計的に有意な治療×日数の相互作用がみられた ($p < 0.001$)。プラセボに対するLSの差の平均値には統計的に有意な効果は見られなかった。試験Per Protocolの自己評価による満足感に統計的に有意な治療×日数の相互作用がみられた ($p < 0.001$)。プラセボに対するLSの差の平均値に統計的に有意な効果はみられなかった。

10

【0233】

Intent-to-Treatの自己評価による静穏感には統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。試験Per Protocolの自己評価による静穏感には統計的に有意な治療効果ならびに治療×日数、治療×時点および治療×日数×時点の相互作用はみられなかった。エチルーEPA 4 gの第42日、午後1時では、評価の増大においてプラセボに対してLSの差の平均値に統計的傾向がみられた ($p = 0.071$)。

20

【0234】

事後解析により、個々のプラセボ群（パラフィン油1 g、2 gおよび4 g）と、対応するエチルーEPA投与量とを比較した。

【0235】

データのパターンから、エチルーEPA 4 gにより注意力主体の測定値におけるスピードが向上する可能性があるという証拠が得られた。注意力については、4 gの第42日に対応するプラセボに対して全体的な有益性がみられた。サブタスクである単純反応時間については、4 gで数日にわたる午後2時ならびに第14日および42日の複数の時点における成績低下の改善がみられた。4 gでの改善は選択反応時間課題において最も顕著であり、対応するプラセボに対して4 gの全体的な有益性がみられたが、このことは、全試験日において4 gの方がプラセボよりも有益性に優れていることを反映している。改善は第14日に始まり、2つの時点でみられるが、第42日には全時点でエチルーEPA 4 gの方がプラセボよりも優れていることから、評価日全体を通した成績向上のパターンはきわめて説得力のあるものであった。

30

【0236】

注意持続力については、単発的な成績の低下および向上が見られたが、効果の一般的なパターンは見られず、これらの差が被験化合物に起因する可能性は低いと考えられた。作業記憶の質およびサブタスク測定である数値作業記憶感度指数については、最初の解析と同じく、治療によるものではないと思われる単発的な成績の向上および低下がみられた。しかし、空間作業記憶感度指数については、第42日目、試験PP集団にプラセボを上回るエチルーEPA 4 gの全体的な有益性がみられ、これは注意力主体の測定にみられる改善と対応するものである。

40

【0237】

エピソード二次記憶の質および寄与サブタスクではエチルーEPAでの低下が多数みられたが、これは最初の解析でみられたプラセボ群と積極的治療群の間に既に存在する成績の差によって説明できるものであった。最初の解析とは対照的に、記憶スピードのサブタスク測定では、ほとんどが1 g対プラセボであるが、積極的治療群に成績向上の徴候がいくつかみられた。自己評価による注意力および自己評価による満足感については、1 g投与により第14日および28日に評価の低下がみられた。しかし、この低下とCDR注意課題の成績低下との間に相関はみられなかった。最初の計画した解析と同じく、積極的治

50

療群とプラセボ群の間に自己評価による静穏感の差はみられなかった。

【0238】

安全性結果

【0239】

処方された用量の80%未満を使用した被験者を不遵守とした。ただし、他の理由で中止した被験者以外に、1例のみがこのカテゴリーに含まれ中止した。

【0240】

全体で、試験期間中、治療により発生したAE（「TEAE」）が62例（66.0%）の被験者によって139例報告された。ほとんどのTEAEが軽度のものであり、被験薬とは無関係であると考えられた。プラセボ治療群（34例）よりもエチルーEPA治療群（105例）の方が数多くTEAEが報告された。SAEがエチルーEPA 2g治療群で1例報告され、3例がTEAEにより中止した：中止した3例のうち2例がエチルーEPA 2g治療群の被験者（2例のうち1例は中止の主な理由が不遵守であった）であり、1例がプラセボ2g治療群の被験者であった。

【0241】

試験期間中、死亡例はみられなかった。被験薬と「明らかに関連がある」TEAEはみられなかった。エチルーEPA 1gを投与した1例に被験薬と「おそらく関連がある」嘔気が認められた。エチルーEPA 4gを投与した1例に被験薬と「おそらく関連がある」下痢が認められた。プラセボ2gを投与した1例にも被験薬と「おそらく関連がある」下痢が認められた。5例に被験薬と「関連があるかもしれない」嘔気が認められ、そのうち2例がエチルーEPA 1gのコホート、1例がエチルーEPA 2gのコホート、2例がエチルーEPA 4gのコホートであった。プラセボ2gを投与した1例に被験薬と「関連があるかもしれない」頭痛が認められた。他のTEAEはすべて被験薬と「関連がない」または「おそらく関連がない」ものであり、上咽頭炎（n=3）、膀胱炎（n=2）、咳（n=7）、歯痛（n=2）、咽喉頭痛（n=2）、背部痛（n=2）、頻尿（n=2）、インフルエンザ様疾患（n=2）、頭痛（n=15）、下痢（n=2）および嘔気（n=1）がこれに含まれていた。

【0242】

一過性脳虚血発作、高血圧症および手の変形性関節症の病歴ならびに骨減少症がありエチルーEPA 2gを投与した1例には、試験開始17日worseningおよび被験薬の最終投与9日後に心窩部胸痛の悪化が認められた。計画された内視鏡検査により食道炎および小さい食道裂孔ヘルニアが明らかになった。同被験者をオメプラゾールで治療したところ、症状が沈静化した。同被験者は、症状発症前の14日以内にフェロジピン、ロスバスタチン、アスピリン、グルコサミンおよびキニーネを服用していた。試験担当者は被験者の症状が被験薬とは無関係であると判断し、同被験者の試験を中止した。試験期間中、他の重篤有害事象は認められなかった。

【0243】

ベースライン時ならびに第14日、28日および48日に血漿およびRBC中の必須脂肪酸パラメータを測定した（表1～6に示す）。第14日、第28日および第42日、プラセボに比してエチルーEPA治療群に必須脂肪酸パラメータの著しい変化はみられなかった。エチルーEPA 1g、2gおよび4gの治療群では、ベースラインから第42日まで血漿およびRBC中のEPA、DPA n-3およびEPA/AA比の値が実質的に増大したが、プラセボ治療群ではベースラインからほとんど変化しなかった。エチルーEPA 1g、2gおよび4gの治療群では、ベースラインから第42日まで血漿およびRBC中のAA、DHAおよびDGLAの値が実質的に減少したが、プラセボ治療群ではベースラインからほとんど変化しなかった。エチルーEPA 4g治療群における血漿およびRBC中のEPA、AA（RBC中のみ）、DPA n-3、DGLA（1g治療群の血漿中のみ）およびEPA/AA比の値の差は、エチルーEPA 1gおよび2gの治療群に比して有意に（LS平均値、 $p \leq 0.05$ ）異なっていた。

【表 1】

ベースラインから第 14 日、第 28 日および第 42 日までの E F A パラメータ E P A（血漿および R B C）の平均値の変化

EFA パラメータ ($\mu\text{g/g}$)	エチル-EPA			プラセボ		
	1g (N=23)	2g (N=24)	4g (N=24)	1g (N=7)	2g (N=8)	4g (N=8)
血漿						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	8
平均値(SD)	48.3(31.03)	44.9(25.01)	49.1(17.23)	47.5(26.41)	42.1(16.18)	42.5(11.86)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	61.2(26.61)	124.6(42.25)	207.7(57.05)	1.6(24.69)	-1.2(19.82)	21.9(32.91)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	60.3(36.03)	142.2(46.23)	215.2(58.68)	6.5(15.46)	1.6(13.64)	1.3(14.03)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	62.0(39.43)	133.4(43.34)	204.6(80.69)	11.9(26.34)	0.4(21.18)	4.4(23.32)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	-111.8	-60.9	-	-	-	-
CI	-123.6、-100	-72.7、-49.0	-	-	-	-
p値	<0.001	<0.001	-	-	-	-
RBC						
ベースライン:n	23	24	24	7	7	8
平均値(SD)	19.8(10.85)	18.9(8.91)	19.8(5.28)	20.4(5.77)	19.3(6.58)	17.2(4.94)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	12.3(7.39)	26.9(9.15)	39.5(13.16)	-0.5(6.32)	0.0(7.17)	2.6(6.73)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	14.5(10.47)	32.9(10.11)	50.2(15.82)	1.5(4.16)	0.0(7.06)	0.6(4.42)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	17.6(11.89)	38.3(12.46)	52.5(20.56)	-0.2(5.90)	1.0(8.01)	-0.2(6.97)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	-24.4	-11.8	-	-	-	-
CI	-27.6、-21.2	-15.0、-8.6	-	-	-	-
p値	<0.001	<0.001	-	-	-	-

10

20

30

【表 2】

ベースラインから第 14 日、第 28 日および第 42 日までの E F A パラメータ A A (血漿および R B C) の平均値の変化

EFA パラメータ (μg/g)	エチル-EPA			プラセボ		
	1g(N=23)	2g (N=24)	4g (N=24)	1g (N=7)	2g (N=8)	4g (N=8)
血漿						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	8
平均値(SD)	202.5(44.40)	227.3(42.26)	220.9(42.80)	210.7 (35.68)	191.6 (28.24)	248.0 (53.52)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-9.7(22.20)	-13.9(22.13)	-27.2(28.89)	0.8(40.00)	-14.4 (19.45)	-5.9(25.00)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-11.3(28.13)	21.6(28.32)	-43.7(32.24)	3.8(28.11)	-7.4(23.72)	-16.4 (31.42)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-8.7(31.35)	-27.3(26.76)	-48.3(22.20)	8.2(20.30)	-11.5 (20.88)	-11.0 (25.82)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	4.2	15.6	-	-	-	-
CI	-8.0、16.4	3.4、27.8	-	-	-	-
p値	0.496	0.013	-	-	-	-
RBC						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	8
平均値(SD)	171.2(19.79)	172.8(22.79)	171.0(25.17)	176.4 (17.65)	152.8 (17.36)	180.4 (23.68)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-8.1(21.95)	-3.1(25.84)	-15.7(26.76)	-8.5(22.75)	3.0(18.20)	-8.1(27.53)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-17.0(20.69)	-14.1(26.89)	-22.8(29.56)	5.2(22.95)	-2.6(17.78)	-8.2(26.89)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-14.2(27.69)	-18.8(25.62)	-34.4(31.44)	-9.8(21.59)	9.7(16.58)	-10.6 (33.49)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	8.4	9.8	-	-	-	-
CI	2.0、14.9	3.3、16.2	-	-	-	-
p値	0.010	0.003	-	-	-	-

10

20

30

【表 3】

ベースラインから第14日、第28日および第42日までのEFAパラメータDHA（血漿およびRBC）の平均値の変化

EFAパラメータ ($\mu\text{g/g}$)	エチル-EPA			プラセボ		
	1g(N=23)	2g(N=24)	4g(N=24)	1g (N=7)	2g (N=8)	4g (N=8)
血漿						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	8
平均値(SD)	73.1(30.43)	75.1(24.02)	78.8(19.00)	73.7(14.21)	73.3(27.74)	76.7(15.68)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-6.4(13.30)	-5.4(14.29)	-10.3(13.35)	0.4(18.86)	-0.8(14.28)	13.8(21.05)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-6.6(15.53)	-8.1(15.82)	-13.5(14.10)	4.7(16.31)	-0.6(8.29)	6.0(17.36)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-5.4(18.17)	-6.0(16.69)	-13.8(15.31)	11.8(21.17)	0.8(17.57)	6.2(13.40)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	-0.8	1.5	-	-	-	-
CI	-7.3、5.7	-5.0、8.1	-	-	-	-
p値	0.810	0.644	-	-	-	-
RBC						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	8
平均値(SD)	66.5(18.65)	64.8(17.65)	68.3(14.24)	71.1(7.48)	66.0(15.90)	66.2(15.83)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-4.6(9.76)	-2.0(9.46)	-6.9(9.31)	-5.5(11.93)	-0.2(12.39)	-0.4(12.50)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-6.4(11.57)	-6.2(9.34)	-8.7(11.63)	0.6(12.86)	-0.3(11.29)	1.1(12.54)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-7.0(12.20)	-6.3(9.42)	-13.8(13.76)	-4.1(12.02)	4.6(12.94)	-0.1(17.63)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	1.0	1.0	-	-	-	-
CI	-3.5、5.4	-3.5、5.5	-	-	-	-
p値	0.674	0.664	-	-	-	-

10

20

30

【表 4】

ベースラインから第14日、第28日および第42日までのEFAパラメータDPA n-3（血漿およびRBC）の平均値の変化

EFAパラメータ (μg/g)	エチル-EPA			プラセボ		
	1g(N=23)	2g(N=24)	4g(N=24)	1g (N=7)	2g (N=8)	4g (N=8)
血漿						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	8
平均値(SD)	21.1(6.62)	19.7(4.50)	21.7(4.69)	17.9(5.18)	18.0(4.39)	19.0(2.67)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	7.5(5.11)	17.4(7.49)	24.5(11.28)	-0.2(3.13)	-1.0(3.59)	2.2(4.98)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	8.9(5.62)	19.4(8.48)	29.7(13.23)	1.2(2.06)	0.6(3.44)	1.3(3.40)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	11.3(6.61)	19.3(8.63)	32.0(16.01)	2.2(3.29)	0.1(3.61)	0.8(6.70)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	-15.1	-9.5	-	-	-	-
CI	-17.6、-12.7	-12.0、-7.1	-	-	-	-
p値	<0.001	<0.001	-	-	-	-
RBC						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	8
平均値(SD)	34.1(5.43)	33.2(4.51)	34.5(4.34)	34.0(4.27)	33.0(1.20)	32.4(2.41)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	0.9(5.03)	5.6(6.28)	5.4(5.38)	-2.8(4.86)	-0.3(4.96)	-0.9(4.74)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	3.3(5.42)	9.4(6.74)	12.4(6.98)	0.1(4.51)	-0.8(4.03)	-0.6(5.19)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	6.5(6.19)	13.2(7.23)	16.2(10.07)	-1.8(4.64)	2.2(4.44)	-0.9(6.03)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	-6.2	-2.5	-	-	-	-
CI	-7.8、-4.7	-4.1、-1.0	-	-	-	-
p値	<0.001	0.002	-	-	-	-

10

20

30

【表 5】

ベースラインから第 14 日、第 28 日および第 42 日までの EFA パラメータ DGLA (血漿および RBC) の平均値の変化

EFA パラメータ ($\mu\text{g/g}$)	エチル-EPA			プラセボ		
	1g(N=23)	2g(N=24)	4g(N=24)	1g (N=7)	2g (N=8)	4g (N=8)
血漿						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	7
平均値(SD)	51.2(15.01)	53.5(14.12)	57.1(14.73)	51.6(9.20)	41.6(10.30)	52.6(7.74)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-10.4(10.90)	-14.1(6.88)	-22.9(9.00)	-4.1(8.07)	-0.0(8.63)	-1.0(11.58)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-10.6(10.23)	-16.2(9.88)	-24.2(10.73)	-4.6(7.43)	-0.6(5.91)	1.5(11.78)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-9.4(9.41)	-17.3(9.92)	-22.5(10.87)	-3.9(12.90)	0.9(9.34)	0.8(11.04)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	3.7	2.5	-	-	-	-
CI	0.4、7.0	-0.9、5.8	-	-	-	-
p値	0.028	0.143	-	-	-	-
RBC						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	7
平均値(SD)	23.0(5.19)	23.0(5.76)	24.0(5.77)	22.4(5.06)	19.7(5.87)	22.4(4.91)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-2.7(3.82)	-2.6(3.54)	-5.3(4.10)	-1.5(2.08)	0.2(1.76)	-1.8(4.00)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-3.8(3.31)	-4.5(3.58)	-7.1(4.63)	0.2(3.63)	-0.7(4.06)	-0.7(3.81)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	-3.5(4.51)	-5.3(3.65)	-0.8(4.98)	-1.6(4.93)	1.9(3.61)	-1.1(5.31)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	1.5	1.5	-	-	-	-
CI	0.2、2.9	0.1、2.9	-	-	-	-
p値	0.027	0.032	-	-	-	-

10

20

30

【表 6】

ベースラインから第 14 日、第 28 日および第 42 日までの EFA パラメータ EPA/A
A (血漿および RBC) の平均値の変化

EFA パラメータ	エチル-EPA			プラセボ		
	1g (N=23)	2g (N=24)	4g (N=24)	1g (N=7)	2g (N=8)	4g (N=8)
血漿						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	8
平均値(SD)	0.2(0.14)	0.2(0.12)	0.2(0.07)	0.2(0.11)	0.2(0.10)	0.2(0.07)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	0.3(0.4)	0.6(0.23)	1.1(0.28)	0.0(0.09)	0.0(0.12)	0.1(0.12)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	0.3(0.20)	0.8(0.35)	1.3(0.42)	0.0(0.08)	0.0(0.09)	0.0(0.06)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	0.3(0.24)	0.7(0.29)	1.3(0.45)	0.0(0.10)	0.0(0.12)	0.0(0.08)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	-0.66	-0.41	-	-	-	-
CI	-0.731、 -0.597	-0.475、 -0.341	-	-	-	-
p値	<0.001	<0.001	-	-	-	-
RBC						
ベースライン:n	23	24	24	7	8	8
平均値(SD)	0.1(0.07)	0.1(0.06)	0.1(0.04)	0.1(0.04)	0.1(0.06)	0.1(0.03)
第14日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	0.1(0.04)	0.2(0.04)	0.3(0.07)	0.0(0.03)	-0.0(0.05)	0.0(0.03)
第28日:n	22	22	24	7	7	8
平均値(SD)	0.1(0.05)	0.02(0.06)	0.4(0.11)	0.0(0.01)	-0.0(0.04)	0.0(0.02)
第42日:n	23	22	24	7	7	8
平均値(SD)	0.1(0.06)	0.3(0.06)	0.4(0.14)	0.0(0.03)	-0.0(0.05)	0.0(0.03)
1gまたは2g対4g						
LS平均値	-0.18	-0.11	-	-	-	-
CI	-0.204、 -0.162	-0.126、 -0.085	-	-	-	-
p値	<0.001	<0.001	-	-	-	-

10

20

30

【0244】

実施例 2. 2 型糖尿病患者の脂質パラメータおよび炎症パラメータに対する EPA の効果

スタチン併用療法を受けており空腹時トリグリセリド値が 150 mg/dl 以上 499 mg/dl 未満である患者を対象に、脂質パラメータおよび炎症パラメータに対する 96% 超 E-EPA の効果を評価した。2 型糖尿病の患者を無作為に割り付け、96% 超 E-EPA 2 g/日、96% 超 E-EPA 4 g/日またはプラセボで 12 週間治療した。治療期間終了時、TG、LDL-C、非 HDL-C、VLDL-C、Lp-PLA₂、Apo B、TC、HDL-C、VLDL-TG、hs-CRP、oxLDL および RLP-C を含めた糖尿病の複数の有効性評価項目を評価した。

40

【0245】

用量 2 g/日または 4 g/日の 96% 超 E-EPA で治療した患者では、評価しプラセボ補正した各評価項目の値に減少がみられた (図 1)。興味深いことに、用量 4 g/日の 96% 超 E-EPA で治療した管理が十分な糖尿病被験者 (HbA_{1c} 値が 6.8% 未満)、用量 4 g/日の 96% 超 E-EPA で治療した管理が不十分な糖尿病被験者 (HbA_{1c} 値が 6.8% 以上) および全糖尿病被験者 (管理が十分な糖尿病被験者と管理が不十分な糖尿病被験者) の各評価項目のベースライン中央値は、hs-CRP を除く全評価項目でほぼ同じであった (図 2)。さらに、このベースライン中央値をプラセボ補正すると、管理が不十分な糖尿病被験者の方が管理が十分な糖尿病被験者よりも非 HDL-C、VL

50

D L - C、A p o B、T C、V L D L - T G、h s C R P および o x L D L に著しい効果が認められた（表 7 および図 3）。

【表 7】

超高純度 E P A 4 g / 日で治療した糖尿病患者におけるベースラインから試験終了時までの脂質パラメータおよび炎症パラメータのプラセボ補正変化パーセントの中央値

変化%：	管理が十分な糖尿病患者*、P	管理が不十分な糖尿病患者**、P	全糖尿病患者、P
TG (n=78、87、165)	-21.0 <0.0001	-24.8 <0.0001	-23.2 <0.0001
LDL-C (n=78、87、165)	-6.6 0.0831	-5.7 0.1304	-6.3 0.0227
非HDL-C (n=78、87、165)	-11.3 0.0019	-18.0 <0.0001	-14.4 <0.0001
hsCRP (n=75、85、160)	-4.0 0.7372	-34.6 0.0002	-21.5 0.0028
RLP-C (n=28、32、60)	-26.7 0.0468	-21.3 0.0364	-25.0 0.0024
Apo B (n=75、85、160)	-6.1 0.0170	-12.8 <0.0001	-9.5 <0.0001
P値はウィルコクソン順位和検定によるものである *HbA _{1c} が中央値6.8%未満 **HbA _{1c} が中央値6.8%以上			

【0246】

このほか、管理が十分な被験者、管理が不十分な糖尿病被験者、全糖尿病被験者の間に LDL - C 値の有意な減少はみられなかった。管理が十分な被験者、管理が不十分な糖尿病被験者、全糖尿病被験者の間に F P G、H b A_{1c}、インスリンおよび H O M A - I R を含めた糖尿病パラメータの統計的に有意な変化が観察されなかったことは重要であり、これは用量 4 g / 日の 9 6 % 超 E - E P A による治療が血糖管理を悪化させなかったことを示唆するものである（図 4）。

【0247】

実施例 3. M A R I N E 試験

空腹時トリグリセリド値が 5 0 0 m g / d L 以上の患者における A M R 1 0 1 の有効性および安全性を評価するため、非盲検延長を加えた 1 2 週間の多施設プラセボ対照無作為化二重盲検試験を実施した。本試験の第一の目的は、空腹時 T G 値が 5 0 0 m g / d L 以上、1 5 0 0 m g / d L 以下（5 . 6 5 m m o l / L 以上、1 6 . 9 4 m m o l / L 以下）の患者の空腹時 T G 値低下における A M R 1 0 1 2 g / 日および 4 g / 日の有効性をプラセボと比較して判定することであった。

【0248】

本試験の第二の目的は以下の通りであった：

- ・ A M R 1 0 1 2 g / 日および 4 g / 日の安全性および忍容性を判定すること；
- ・ 脂質およびアポリポタンパク質プロファイルに対する A M R 1 0 1 の効果を判定すること；
- ・ 低密度リポタンパク質（LDL）の粒子数および粒子径に対する A M R 1 0 1 の効果を判定すること；
- ・ 酸化 LDL に対する A M R 1 0 1 の効果を判定すること；
- ・ 空腹時血漿グルコース（F P G）およびヘモグロビン A_{1c}（H b A_{1c}）に対する A M R 1 0 1 の効果を判定すること；
- ・ インスリン抵抗性に対する A M R 1 0 1 の効果を判定すること；
- ・ 高感度 C 反応性タンパク質（h s C R P）に対する A M R 1 0 1 の効果を判定すること；
- ・ 赤血球膜内および血漿リン脂質内への脂肪酸取込みに対する A M R 1 0 1 2 g / 日

および 4 g / 日の効果を判定すること；

・ベースライン空腹時 T G 値と空腹時 T G 値低下との間の関係を検討すること；ならびに

・赤血球膜中エイコサペンタエン酸（E P A）濃度の増大と空腹時 T G 値低下との間の関係を検討すること。

【0249】

本試験の母集団は、脂質を変化させる治療法を受けたことがないか、脂質を変化させる治療法を現時点で受けておらず、ボディマスインデックスが 45 kg/m^2 以下の 18 歳超の男女（妊娠可能な女性は避妊するか、性交を抑制する必要がある）であった。現時点でスタチン療法（エゼチミブの有無を問わない）を受けている患者については、試験担当者が、この治療法をスクリーニング時に安全に中止することが可能であるか、あるいはこの治療法を継続すべきであるかを評価した。スタチン療法（エゼチミブの有無を問わない）を継続する場合、無作為化前に用量（1 つまたは複数）が安定していなければならないこととした。脂質を変化させるスタチン以外の薬剤（ 200 mg/日 超のナイアシン、フィブラート、魚油、オメガ 3 脂肪酸を含有するその他の製品または脂質を変化させる効果を有する可能性のある他の薬草製品もしくは栄養補助食品）を単独で、またはスタチン療法（エゼチミブの有無を問わない）と併用して服用している患者については、脂質を変化させるスタチン以外の治療法をスクリーニング時に安全に中止することができなければならないこととした。

【0250】

患者約 240 例を北米、南米、中米、欧州、インドおよび南アフリカにある約 50 の施設で無作為化した。試験は、（1）食事と生活習慣の安定化および休薬の期間ならびに T G 適格化期間を含む 6 ～ 8 週間のスクリーニング期間；（2）12 週間の二重盲検無作為化プラセボ対照治療期間；ならびに（3）40 週間の非盲検延長期間の 3 つの試験期間からなる 58 ～ 60 週間の第 3 相多施設試験であった。

【0251】

スクリーニング期間および二重盲検治療期間中、全来院を定められた時間の ± 3 日以内に実施することとした。非盲検延長期間中は、全来院を定められた時間の ± 7 日以内に実施することとした（する）。スクリーニング期間には、4 週間または 6 週間の食事と生活習慣の安定化の期間および休薬期間と、その後 2 週間の T G 適格化期間が含まれていた。無作為化前に 4 週間以上、用量が安定していなければならない。

【0252】

無作為化前、全患者に 6 週間（スクリーニング時に脂質を変化させる治療法を受けていない患者または現時点で受けている脂質を変化させる治療法を中止する必要のない患者）または 8 週間（スクリーニング時に当時受けていた脂質を変化させる治療法の休薬が必要な患者）のスクリーニング来院（来院 1）を以下の通りに実施した：

【0253】

休薬が不要な患者：来院 1（第 6 週）にスクリーニング来院を実施した。適格患者を 4 週間の食事と生活習慣の安定化の期間に移行させた。スクリーニング来院時、全患者に国立コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program）（NCEP）の治療法としての生活改善（Therapeutic Lifestyle Changes）（TLC）による食事療法の重要性に関するカウンセリングを実施し、この食事療法に従う方法を指導した。休薬が必要な患者：来院 1（第 8 週）にスクリーニング来院を実施した。スクリーニング来院時、適格患者に 6 週間の休薬期間を開始させた。患者に NCEP の TLC 食事療法に関するカウンセリングを実施し、この食事療法に従う方法を指導した。スクリーニング検査の結果から参加に適格でないと判断された患者には現地職員が連絡を取り、以前服用していた脂質を変化させる薬剤を再開するよう指示した。

【0254】

4 週間の食事と生活習慣の安定化期間または 6 週間の食事と生活習慣の安定化期間およ

び休薬期間の終了時、適格患者を2週間のTG適格化期間に移行させ、来院2（第-2週）および来院3（第-1週）に患者の空腹時TG値を測定した。適格患者が12週間の二重盲検治療期間に移行するには平均空腹時TG値が 500 mg/dL 以上、 1500 mg/dL 以下（ 5.65 mmol/L 以上、 16.94 mmol/L 以下）でなければならないこととした。適格化のためのTG値は、来院2（第-2週）と来院3（第-1週）の値の平均値（算術平均値）に基づくものであった。患者の来院2と来院3の平均TG値が試験への参加に必要な範囲外にあった場合、1週間後の来院3.1に空腹時TG測定の試料を追加で採取した。来院3.1に3つ目の試料を採取した場合、来院3と来院3.1の値の平均値（算術平均値）に基づいて試験への参加を判断した。

【0255】

空腹時TG値が適格であることを確認した後、適格患者を12週間の無作為化二重盲検治療期間に移行させた。来院4（第0週）に患者を以下の治療群の1つに無作為に割り付けた：

- ・AMR101 2g/日、
- ・AMR101 4g/日または
- ・プラセボ。

【0256】

二重盲検治療期間中、来院5（第4週）、来院6（第11週）および来院7（第12週）に有効性および安全性評価のために患者を施設に再来院させた。

【0257】

来院7（第12週）において、12週間の二重盲検治療期間を完了した患者を40週間の非盲検延長期間に移行するのに適格であるとした。全患者に非盲検でAMR101 4g/日を投与した。来院8（第16週）から試験終了時まで、標準的な方法および処方従って、脂質を変化させるレジメンに変更を加えること（例えば、スタチンの投与を開始するか用量を増加させる、あるいは脂質を変化させるスタチン以外の薬剤をレジメンに加える）を許可した。来院8（第16週）の後、来院11（第52）週の最後の来院まで患者を12週間ごとに施設に再来院させた。

【0258】

来院4（第0週）に適格患者を無作為に割り付け、12週間の二重盲検治療期間中、AMR101 2g/日、AMR101 4g/日またはプラセボを経口投与した。AMR101は1gの液体を満たした楕円形のゼラチンカプセルに入れて与えた。模擬プラセボカプセルには軽質流動パラフィンを充填し、AMR101含有量を0gとした。二重盲検治療期間中、患者には午前に2カプセル（AMR101または模擬プラセボ）、夜に2カプセル、1日当たり計4カプセル服用させた。AMR101 2g/日治療群の患者には午前と夜にAMR101 1gを1カプセルと模擬プラセボを1カプセル服用させた。AMR101 4g/日治療群の患者にはAMR101 1gを午前と夜に2カプセル服用させた。

【0259】

プラセボ群の患者には模擬プラセボを午前と夜に2カプセル服用させた。延長期間中、患者に非盲検でAMR101 4g/日を投与した。患者にはAMR101 1gを午前に1カプセル、夜に2カプセル服用させた。

【0260】

二重盲検治療期間の主要有効性変数は、ベースラインから第12週の評価項目までのTGの変化パーセントとした。二重盲検治療期間の副次有効性変数には以下のものを含めた：

- ・ベースラインから第12週の評価項目までの総コレステロール（TC）、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）、計算低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）、計算非高密度リポタンパク質コレステロール（非HDL-C）および超低密度リポタンパク質コレステロール（VLDL-C）の変化パーセント；
- ・ベースラインから第12週までの超低密度リポタンパク質TGの変化パーセント；

・ベースラインから第12週までのアポリポタンパク質A-I (apo A-I)、アポリポタンパク質B (apo B) および apo A-I/apo B 比の変化パーセント；

・ベースラインから第12週までのリポタンパク質 (a) の変化パーセント (選択された施設のみ) ；

・核磁気共鳴で測定したLDLの粒子数および粒子径のベースラインから第12週までの変化パーセント (選択された施設のみ) ；

・ベースラインから第12週までのレムナント様粒子コレステロールの変化パーセント (選択された施設のみ) ；

・ベースラインから第12週までの酸化LDLの変化パーセント (選択された施設のみ) ； 10

・ベースラインから第12週までのFPGおよびHbA_{1c}の変化；

・ホメオスタシスモデル評価によるインスリン抵抗性指数によって評価したインスリン抵抗性のベースラインから第12週までの変化；

・ベースラインから第12週までのリポタンパク質関連ホスホリパーゼA₂の変化パーセント (選択された施設のみ) ；

・ベースラインから第12週までの細胞内接着分子-1の変化 (選択された施設のみ) ；

・ベースラインから第12週までのインターロイキン-6の変化 (選択された施設のみ) ； 20

・ベースラインから第12週までのプラスミノゲン活性化因子阻害剤-1の変化 (選択された施設のみ) ；

・ベースラインから第12週までのhsCRPの変化 (選択された施設のみ) ；

・ベースラインから第12週までの血清リン脂質中のEPA含有量の変化；

・ベースラインから第12週までの赤血球膜中のEPA含有量の変化；ならびに

・次に挙げる脂肪酸：ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸、パルミチン酸、ステアリン酸およびオレイン酸の血清リン脂質および赤血球膜中の含有量のベースラインから第12週までの変化。

【0261】

非盲検延長期間の有効性変数は、延長期間のベースラインから治療終了時までの空腹時TGの変化パーセントとした。安全性評価には有害事象、臨床検査測定値 (化学的検査、血液学的検査および尿検査)、112誘導心電図 (ECG)、バイタルサインおよび理学検査所見を含めた。 30

【0262】

TG、TC、HDL-C、計算LDL-C、計算非HDL-CおよびVLDL-Cについて、ベースラインを来院4 (第0週) とその前の脂質適格化来院時 (来院3 [第-1週] または場合により来院3.1) の測定値の平均値と定めた。その他の有効性パラメータのベースラインはいずれも来院4 (第0週) の測定値とした。

【0263】

TC、HDL-C、計算LDL-C、計算非HDL-CおよびVLDL-Cについて、第12週の評価項目を来院6 (第11週) と来院7 (第12週) の測定値の平均値と定めた。その他の有効性パラメータの第12週評価項目はいずれも来院7 (第12週) の測定値とした。 40

【0264】

治療法を因子としベースラインTG値を共変量とする共分散 (ANCOVA) モデルの二元配置分析を用いて、主要有効性解析を実施した。各治療群および各比較の最小二乗平均値、標準誤差および両側95%信頼区間を計算した。副次有効性変数の解析にも同じ二元配置ANCOVAモデルを用いた。

【0265】

per-protocol集団で主要解析を繰り返し、intent-to-treat 50

t 集団の結果のロバスト性を確認した。

【0266】

主要有効性変数をベースラインから第12週までの空腹時TG値の変化パーセントとした。治療群当たり完了患者69例の標本数で90%以上の検定力が得られ、空腹時TG値のベースラインからの変化パーセントについてAMR101とプラセボとの間に30%の差が検出され、TG測定値の標準偏差が45%、有意水準が $p < 0.01$ であると推定された。無作為化から二重盲検治療期間終了までの脱落率を15%に調節するため、計240例の無作為化患者を計画した（治療群当たり80例）。

【0267】

本試験の無作為化被験者背景を下の図8に示す。

【表8】

患者背景（無作為化集団）

	AMR101 4g/日 (n=77)	AMR101 2g/日 (n=76)	プラセボ (n=76)
年齢、歳、平均値 (SD)	51.9 (10.27)	53.4 (9.34)	53.4 (8.34)
男性、n (%)	59 (76.6)	58 (76.3)	58 (76.3)
白人、n (%)	67 (87.0)	67 (88.2)	68 (89.5)
体重、kg、平均値 (SD)	93.2 (18.27)	92.1 (15.57)	93.0 (16.92)
BMI、kg/m ² 、平均値 (SD)	30.4 (4.29)	30.8 (4.24)	31.0 (4.25)
糖尿病、n(%)	22 (28.6)	20 (26.3)	21 (27.6)
ベースラインTGが750mg/dL超、n (%)	29 (37.7)	29 (38.2)	32 (42.1)
スタチン使用 (全種類)、n (%)	20 (26.0)	19 (25.0)	18 (23.7)

【0268】

本試験におけるintent-to-treat（「ITT」）集団の被験者のベースライン脂質パラメータを下の表9に示す。データは中央値（四分位範囲）で表されている。

【表9】

ベースライン脂質パラメータ（ITT集団）

脂質パラメータ (mg/dL)	AMR101 4g/日 (IQR) (n=77)	AMR101 2g/日 (IQR) (n=76)	プラセボ 0g/日 (IQR) (n=76)
TG	679.5 (265.3) (n=76)	656.5 (303.5) (n=73)	703.0 (426.5) (n=75)
LDL-C	90.5 (42.5) (n=76)	84.0 (58.0) (n=73)	86.0 (58.0) (n=75)
非HDL-C	225.0 (89.5) (n=76)	210.0 (75.0) (n=73)	229.0 (85.0) (n=75)
TC	253.5 (86.5) (n=76)	236.0 (79.0) (n=73)	256.0 (97.0) (n=75)
HDL-C	26.5 (10.0) (n=76)	26.0 (6.0) (n=73)	27.0 (8.0) (n=75)

【0269】

3つのITT亜集団それぞれについて、炎症に関連する評価項目におけるベースライン値、治療終了時の値およびベースラインから試験終了時までのプラセボ補正変化パーセントの中央値のまとめを表10に示す。

【0270】

表10および対応する図5に示される通り、4 g/日AMR101試験群の患者では、hsCRPのプラセボ補正変化パーセントの中央値がベースラインに比して-36.0% ($p < 0.01$)、Lp-PLA₂のプラセボ補正変化パーセントの中央値がベースラインに比して-13.6% ($p < 0.001$)となり、ICAM-1、ox-LDLおよびIL-6のプラセボ補正した変化の中央値にはベースラインに比して統計的有意性はみられなかった。

【0271】

また、表10および対応する図5に示される通り、2 g/日AMR101試験群の患者では、hsCRPのプラセボ補正変化パーセントの中央値がベースラインに比して-10.1% ($p > 0.05$)となり、ICAM-1、ox-LDL、Lp-PLA₂およびIL-6のプラセボ補正した変化の中央値にはベースラインに比して統計的有意性がみられなかった。

【0272】

3つのITT亜集団それぞれについて、ベースラインhs-CRP値、治療終了時のhs-CRP値およびベースラインから試験終了時までのhs-CRP値のプラセボ補正変化パーセントの中央値のまとめを表11に示す。

【0273】

表11および対応する図6Aに示される通り、2 g/日AMR101治療群の患者では、スタチン併用療法に関係なく、hsCRP値のプラセボ補正した変化の中央値にはベースラインに比して統計的有意性がみられなかった。しかし、4 g/日AMR101治療群の患者では、hsCRP値のプラセボ補正した変化の中央値が、スタチン併用療法を受けていない場合には-27.4% ($p < 0.05$)、スタチン併用療法を受けている場合には-67.9% ($p < 0.01$)であった。

【0274】

実施例4. ANCHOR試験

スタチン療法を受けていても空腹時トリグリセリド値が200 mg/dl以上、500 mg/dl未満である患者（2つの適格化参加値の平均値が185 mg/dl以上であり、かつ少なくとも一方の値が200 mg/dl以上であることが必要）における96%超E-EPAの有効性および安全性を評価するため、12週間の多施設プラセボ対照無作為化二重盲検試験を実施した。本試験の第一の目的は、スタチン療法でLDL-C目標値を目指す治療を受けているが、心血管疾患のリスクが高く、空腹時TG値が200 mg/dl以上、500 mg/dl未満である患者の空腹時TG値低下における96%超E-EPA 2 g/日および4 g/日の有効性をプラセボと比較して判定することであった。

【0275】

本試験の第二の目的は以下の通りであった：

- ・96%超E-EPA 2 g/日および4 g/日の安全性および忍容性を判定すること；
- ・総コレステロール（TC）、非高密度リポタンパク質コレステロール（非HDL-C）、低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）および超高密度リポタンパク質コレステロール（VHDL-C）を含めた脂質およびアポリポタンパク質プロファイルに対する96%超E-EPAの効果判定すること；
- ・ベースラインから第12週までのリポタンパク質関連ホスホリパーゼA₂（Lp-PLA₂）に対する96%超E-EPAの効果判定すること；
- ・低密度リポタンパク質（LDL）の粒子数および粒子径に対する96%超E-EPAの効果判定すること；
- ・酸化LDLに対する96%超E-EPAの効果判定すること；
- ・空腹時血漿グルコース（FPG）およびヘモグロビンA_{1c}（HbA_{1c}）に対する96%超E-EPAの効果判定すること；
- ・インスリン抵抗性に対する96%超E-EPAの効果判定すること；

- ・高感度C反応性タンパク質（hsCRP）に対する96%超E-EPAの効果を判定すること；
- ・赤血球膜内および血漿リン脂質内への脂肪酸取込みに対する96%超E-EPA 2g/日および4g/日の効果を判定すること；
- ・ベースライン空腹時TG値と空腹時TG値低下との間の関係を検討すること；ならびに
- ・血漿中および赤血球膜中脂肪酸濃度の変化と空腹時TG値の低下との間の関係を検討すること。

【0276】

本試験の母集団は、ボディマスインデックスが 45 kg/m^2 以下、空腹時TG値が 200 mg/dl 以上、 500 mg/dl 未満であり、安定用量のスタチン療法（エゼチミブの有無を問わない）を受けている18歳超の男女であった。スタチンはアトルボスタチン（atorvastatin）、ロスバスタチンまたはシンバスタチンでなければならないこととした。無作為化のためのLDL-C/TGベースライン適格化測定前に4週間以上、スタチンの用量が安定していなければならないこととした。スタチン用量は、LDL-C/TGベースライン適格化測定の時点で患者がそのLDL-C目標値に達しているのに最適な用量とした。試験終了時まで同種類・同用量のスタチンを継続した。

【0277】

脂質を変化させるスタチン以外の薬剤（ナイアシン 200 mg/日 超、フィブラート、魚油、オメガ3脂肪酸を含有するその他の製品または脂質を変化させる効果を有する可能性のある他の薬草製品もしくは栄養補助食品）を単独で、またはスタチン療法（エゼチミブの有無を問わない）と併用して服用している患者については、脂質を変化させるスタチン以外の治療法をスクリーニング時に安全に中止することができなければならないこととした。

【0278】

CVDのリスクの高い患者、すなわち、国立コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program）（NCEP）成人治療委員会（Adult Treatment Panel）III（ATPIII）ガイドラインで定義される臨床的冠動脈心疾患（CHD）または臨床的CHDのリスク同等物（10年リスクが20%超）のある患者については、本試験への参加に適格であるとした。このような患者には以下に挙げるいずれかの基準を有する患者が含まれていた：（1）臨床的冠動脈心疾患（CHD）、症候性頸動脈疾患（CAD）、末梢動脈疾患（PAD）、腹部大動脈瘤のいずれかの既知のCVD；または（2）糖尿病（1型または2型）。

【0279】

患者約648例を米国にある約80の施設で無作為化した。試験は、（1）食事と生活習慣の安定化、脂質を変化させるスタチン以外の治療法の休薬ならびにLDL-CおよびTGの適格化期間を含む6～8週間のスクリーニング期間と（2）12週間の二重盲検無作為化プラセボ対照治療期間の2つの試験期間からなる18～20週間の第3相多施設試験であった。

【0280】

スクリーニング期間および二重盲検治療期間中、全来院を定められた時間の±3日以内に実施することとした。試験参加期間を通じて、全患者にスクリーニング時に服用していた用量と同じ用量でスタチン製品（エゼチミブの有無を問わない）の服用を継続させた。

【0281】

6～8週間のスクリーニング期間には、食事と生活習慣の安定化、脂質を変化させるスタチン以外の治療法の休薬ならびにLDL-CおよびTGの適格化期間が含まれていた。無作為化前、全患者に6週間（スクリーニング時にエゼチミブの有無を問わず脂質を変化させる安定なスタチン療法を受けている患者）または8週間（スクリーニング時に当時受けていた脂質を変化させるスタチン以外の治療法の休薬が必要な患者）のスクリーニング来院（来院1）を以下の通りに実施した：

・休薬が不要な患者：来院1（第－6週）にスクリーニング来院を実施した。適格患者を4週間の食事と生活習慣の安定化の期間に移行させた。スクリーニング来院時、全患者に国立コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program）（NCEP）の治療法としての生活改善（Therapeutic Lifestyle Changes）（TLC）による食事療法の重要性に関するカウンセリングを実施し、この食事療法に従う方法について基本的な指導を行った。

・休薬が必要な患者：来院1（第－8週）にスクリーニング来院を実施した。スクリーニング来院時、適格患者に6週間の休薬期間を開始させた（すなわち、最初のLDL-C／TG適格化来院前の6週間の休薬）。患者にNCEPのTLC食事療法に関するカウンセリングを実施し、この食事療法に従う方法について基本的な指導を行ったスクリーニング検査の結果から参加に適格でないと判断された患者には現地職員が連絡を取り、以前服用していた脂質を変化させる薬剤を再開するよう指示した。

10

【0282】

4週間の食事と生活習慣の安定化期間または6週間の食事と生活習慣の安定化および休薬期間の終了時、適格患者を2週間のLDL-CおよびTG適格化期間に移行させ、来院2（第－2週）および来院3（第－1週）に患者の空腹時LDL-C値およびTG値を測定した。適格患者が12週間の二重盲検治療期間に移行するには平均空腹時TG値が500mg／dL以上、1500mg／dL以下（5.65mmol／L以上、16.94mmol／L以下）でなければならなかった。平均空腹時LDL-C値が40mg／dL以上、100mg／dL未満、平均空腹時TG値が200mg／dL以上、500mg／dL未満でなければならないこととした。適格化のためのLDL-C値およびTG値は、来院2（第－2週）と来院3（第－1週）の値の平均値（算術平均値）に基づくものであった。患者の来院2と来院3の平均LDL-C値および／またはTG値が試験への参加に必要な範囲外にあった場合、1週間後の来院3.1に空腹時脂質プロファイルを追加で収集した。来院3.1に3つ目の試料を採取した場合、来院3と来院3.1の値の平均値（算術平均値）に基づいて試験への参加を判断した。

20

【0283】

空腹時LDL-C値およびTG値が適格であることを確認した後、適格患者を12週間の無作為化二重盲検治療期間に移行させた。来院4（第0週）に患者を以下の治療群の1つに無作為に割り付けた：

30

- ・96%超E-EPA 2g／日、
- ・96%超E-EPA 4g／日または
- ・プラセボ。

【0284】

本試験では、治療群当たり約216例を無作為化した。層別化はスタチンの種類（アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはシンバスタチン）、糖尿病の有無および性別によって実施した。本試験の無作為化被験者のベースラインパラメータを下の表12に示す。効果の低いスタチンレジメンにはシンバスタチン5～10mg／日の投与が含まれ；効果が中程度のスタチンレジメンにはロスバスタチン5～10mg／日、アトルバスタチン10～20mg／日、シンバスタチン20～40mg／日またはシンバスタチン10～20mg／日とエゼチミブ5～10mg／日の投与が含まれ；効果の高いスタチンレジメンにはロスバスタチン20～40mg／日、アトルバスタチン40～80mg／日、シンバスタチン80mg／日またはシンバスタチン40～80mg／日とエゼチミブ5～10mg／日が含まれていた。

40

【表 10】

表 12. 患者背景（無作為化集団）

	AMR101 4g／日 (n=233)	AMR101 2g／日 (n=236)	プラセボ (n=233)
年齢、歳、平均値 (SD)	61.1 (10.03)	61.8 (9.42)	61.2 (10.05)
男性、n (%)	142 (60.9)	144 (61.0)	145 (62.2)
	AMR101 4g／日 (n=233)	AMR101 2g／日 (n=236)	プラセボ (n=233)
白人、n (%)	226 (97.0)	226 (95.8)	224 (96.1)
体重、kg、平均値 (SD)	94.5 (18.30)	95.5 (18.29)	97.0 (19.14)
BMI、kg/m ² 、平均値 (SD)	32.7 (4.99)	32.9 (4.98)	33.0 (5.04)
糖尿病、n (%)	171 (73.4)	172 (72.9)	171 (73.4)
ベースラインTGが750mg/dL超、n (%)	NA	NA	NA
スタチン使用、n (%):			
全種類	233 (100)	236 (100)	233 (100)
アトルバスタチン	44 (18.9)	43 (18.2)	45 (19.3)
シンバスタチン	134 (57.5)	136 (57.6)	133 (57.1)
ロスバスタチン	55 (23.6)	57 (24.2)	55 (23.6)
スタチンレジメンの効果、n (%)			
低い	16 (6.9)	17 (7.2)	15 (6.4)
中程度	148 (63.5)	148 (62.7)	144 (61.8)
高い	69 (29.6)	71 (30.1)	74 (31.8)

【0285】

本試験における *intent-to-treat*（「ITT」）集団の被験者のベースライン脂質パラメータを下の表13に示す。データは中央値（四分位範囲）で表されている。

【表 11】

表 13. ベースライン脂質パラメータ（ITT集団）

脂 質 パ ラ メ ー タ (mg/dL)	AMR101 4g／日 (IQR) (n=233)	AMR101 2g／日 (IQR) (n=236)	プラセボ (IQR) (n=233)
TG	264.8 (93.0) (n=226)	254.0 (92.5) (n=234)	259.0 (81.0) (n=227)
LDL-C	82.0 (25.0) (n=225)	82.0 (24.0) (n=233)	84.0 (27.0) (n=226)
非HDL-C	128.0 (32.0) (n=226)	128.0 (33.0) (n=234)	128.0 (34.0) (n=227)
TC	167.0 (38.0) (n=226)	169.0 (34.0) (n=234)	168.0 (38.0) (n=227)
HDL-C	37.0 (12.0) (n=226)	38.0 (13.0) (n=234)	39.0 (12.0) (n=227)

【0286】

二重盲検治療期間中、来院5（第4週）、来院6（第11週）および来院7（第12週）に有効性および安全性評価のために患者を施設に再来院させた。

【0287】

10

20

30

40

50

来院4（第0週）に適格患者を無作為に割り付け、12週間の二重盲検治療期間中、96%超E-EPA 2g/日、96%超E-EPA 4g/日またはプラセボを経口投与した。

【0288】

96%超E-EPAは1gの液体を満たした楕円形のゼラチンカプセルに入れて与えた。模擬プラセボカプセルには軽質流動パラフィンを充填し、96%超E-EPA含有量を0gとした。96%超E-EPAカプセルを食物とともに服用させた（すなわち、食事中または食事終了時）。

【0289】

二重盲検治療期間中、患者には午前に2カプセル（96%超E-EPAまたは模擬プラセボ）、夜に2カプセル、1日当たり計4カプセル服用させた。

【0290】

96%超E-EPA 2g/日治療群の患者には午前と夜に96%超E-EPA 1gを1カプセルと模擬プラセボを1カプセル服用させた。

【0291】

96%超E-EPA 4g/日治療群の患者には96%超E-EPA 1gを午前と夜に2カプセル服用させた。

【0292】

プラセボ群の患者には模擬プラセボを午前と夜に2カプセル服用させた。

【0293】

二重盲検治療期間の主要有効性変数は、ベースラインから第12週の評価項目までのTGの変化パーセントとした。二重盲検治療期間の副次有効性変数には以下のものを含めた：

- ・ベースラインから第12週の評価項目までの総コレステロール（TC）、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）、LDL-C、計算非HDL-Cおよび超低密度リポタンパク質コレステロール（VLDL-C）の変化パーセント；

- ・ベースラインから第12週までの超低密度リポタンパク質TGの変化パーセント；

- ・ベースラインから第12週までのアポリポタンパク質A-I（apo A-I）、アポリポタンパク質B（apo B）およびapo A-I/apo B比の変化パーセント；

- ・ベースラインから第12週までのリポタンパク質（a）の変化パーセント；

- ・核磁気共鳴で測定したLDLの粒子数および粒子径のベースラインから第12週までの変化パーセント；

- ・ベースラインから第12週までのレムナント様粒子コレステロールの変化パーセント；

- ・ベースラインから第12週までの酸化LDLの変化パーセント；

- ・ベースラインから第12週までのFPGおよびHbA_{1c}の変化；

- ・ホメオスタシスモデル評価によるインスリン抵抗性指数によって評価したインスリン抵抗性のベースラインから第12週までの変化；

- ・ベースラインから第12週までのリポタンパク質関連ホスホリパーゼA₂（Lp-PLA₂）の変化パーセント（Lp-PLA₂）；

- ・ベースラインから第12週までの細胞内接着分子-1の変化；

- ・ベースラインから第12週までのインターロイキン-2の変化；

- ・ベースラインから第12週までのプラスミノーゲン活性化因子阻害剤-1の変化。ただし、このパラメータは適切な保管条件の整った施設でのみ収集する；

- ・ベースラインから第12週までのhsCRPの変化；ならびに

- ・EPA、ドコサペンタエン酸（DPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、アラキドン酸（AA）、ジホモγ-リノレン酸（DGLA）、EPA/AAの比、オレイン酸/ステアリン酸（OA/SA）の比および総オメガ-6酸に対する総オメガ-3酸の比を含めたドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸、パルミチン酸、ステアリ

10

20

30

40

50

ン酸およびオレイン酸の血漿中濃度および赤血球膜中含有量のベースラインから第12週までの変化。

【0294】

安全性評価には有害事象、臨床検査測定値（化学的検査、血液学的検査および尿検査）、112誘導心電図（ECG）、バイタルサインおよび理学検査所見を含めた。

【0295】

TG、TC、HDL-C、LDL-C、計算非HDL-CおよびVLDL-Cについて、ベースラインを来院4（第0週）とその前の脂質適格化来院時（来院3〔第-1週〕または場合により来院3.1）の測定値の平均値と定めた。その他の有効性パラメータのベースラインはいずれも来院4（第0週）の測定値とした。

10

【0296】

TG、TC、HDL-C、LDL-C、計算非HDL-CおよびVLDL-Cについて、第12週の評価項目を来院6（第11週）と来院7（第12週）の測定値の平均値と定めた。

【0297】

その他の有効性パラメータの第12週評価項目はいずれも来院7（第12週）の測定値とした。

【0298】

治療法を因子としベースラインTG値を共変量とする共分散（ANCOVA）モデルの二元配置分析を用いて、主要有効性解析を実施した。各治療群および各比較の最小二乗平均値、標準誤差および両側95%信頼区間を計算した。副次有効性変数の解析にも同じ二元配置ANCOVAモデルを用いた。

20

【0299】

per-protocol集団で主要解析を繰り返し、intent-to-treat集団の結果のロバスト性を確認した。

【0300】

LDL-Cのベースラインからの変化について、非劣性マージン6%および有意水準0.05を用いて、96%超E-EPA投与群とプラセボ群との間で非劣性試験を実施した。

【0301】

次に挙げる重要な副次有効性パラメータについては、第1種過誤率を制御するため、ダネット検定を用いて治療群を比較した：TC、LDL-C、HDL-C、非HDL-C、VLDL-C、Lp-PLA₂およびapo B。残りの副次有効性パラメータについてはダネット検定を用いず、ANCOVAの出力結果が記述的であるとみなした。

30

【0302】

安全性の評価は主として有害事象の発生率、臨床検査による評価、バイタルサインおよび12誘導ECGに基づくものとした。主要有効性変数はベースラインから第12週までの空腹時TG値の変化パーセントとした。治療群当たり完了患者194例の標本数で90.6%の検定力が得られ、空腹時TG値のベースラインからの変化パーセントについて96%超E-EPAとプラセボとの間に15%の差が検出され、TG測定値の標準偏差が45%、有意水準が $p < 0.05$ であると推定された。

40

【0303】

空腹時LDL-Cに関するこれまでのデータから、被験薬とプラセボとの間のベースラインからの変化パーセントの差が2.2%、標準偏差が15%であることがわかった。治療群当たり完了患者194例の標本数で80%の検定力が得られ、LDL-Cの反応について6%のマージン以内で96%超E-EPA 4g/日とプラセボとの間に非劣性（ $p < 0.05$ 、片側）が示された。無作為化から二重盲検治療期間終了までの脱落率を10%に調節するため、計648例の無作為化患者を計画した（治療群当たり216例）。

【0304】

3つのITT亜集団それぞれについて、炎症に関連する評価項目におけるベースライン値、治療終了時の値およびベースラインから試験終了時までのプラセボ補正変化パーセン

50

トの中央値のまとめを表10に示す。

【0305】

表10および対応する図5に示される通り、4g/日AMR101試験群の患者では、hsCRPのプラセボ補正変化パーセントの中央値がベースラインに比して-22.0% ($p < 0.001$)、Lp-PLA₂のプラセボ補正変化パーセントの中央値がベースラインに比して-19.0% ($p \leq 0.0001$)、ox-LDLのプラセボ補正変化パーセントの中央値がベースラインに比して-13.3% ($p \leq 0.0001$)となり、ICAM-1およびIL-6のプラセボ補正した変化の中央値にはベースラインに比して統計的有意性はみられなかった。

【0306】

また、表10および対応する図5に示される通り、2g/日AMR101試験群の患者では、hsCRPのプラセボ補正変化パーセントの中央値がベースラインに比して-6.8% ($p > 0.05$)、Lp-PLA₂値のプラセボ補正変化パーセントの中央値がベースラインに比して-8.0% ($p < 0.001$)となり、ICAM-1、ox-LDLおよびIL-6のプラセボ補正した変化の中央値にはベースラインに比して統計的有意性がみられなかった。

【0307】

3つのITT亜集団それぞれについて、ベースラインhs-CRP値、治療終了時のhs-CRP値およびhs-CRP値のベースラインから試験終了時までのプラセボ補正変化パーセントの中央値のまとめを表11に示す。

【0308】

表11および対応する図6Bに示される通り、2g/日AMR101治療群の患者では、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはシンバスタチン併用療法に関係なくプラセボ補正後hsCRP値の中央値に統計的に有意な変化（ベースライン比）はみられなかった。4g/日AMR101治療群の患者においても、シンバスタチン併用療法を受けている場合にはプラセボ補正後hsCRP値の中央値に統計的に有意な変化（ベースライン比）はみられなかった。しかし、4g/日AMR101治療群の患者において、ロスバスタチン併用療法を受けている場合にはプラセボ補正後hsCRP値の中央値が-31.4%変化し（ベースライン比）、アトルバスタチン併用療法を受けている場合には同値が-36.7%変化した（ベースライン比）。

【0309】

表11および対応する図6Bに示される通り、2g/日AMR101治療群の患者では、効果の低いスタチン療法、効果が中程度のスタチン療法または効果の高いスタチン療法の併用に関係なく、プラセボ補正後hsCRP値の中央値に統計的に有意な変化（ベースライン比）はみられなかった。4g/日AMR101治療群においても、効果の低いスタチン療法（例えば、シンバスタチン5~10mg/日）を併用している場合にはプラセボ補正後hsCRP値の中央値に統計的に有意な変化（ベースライン比）はみられなかった。しかし、4g/日AMR101治療群の患者において、効果が中程度のスタチン療法（ベースライン比、 $p < 0.01$ ）（例えば、ロスバスタチン5~10mg/日、アトルバスタチン10~20mg/日、シンバスタチン20~40mg/日またはシンバスタチン10~20mg/日とエゼチミブ5~10mg/日）を併用している場合にはプラセボ補正後hsCRP値の中央値が-22.8%変化し、効果の高いスタチン療法（例えば、ロスバスタチン20~40mg/日、アトルバスタチン40~80mg/日、シンバスタチン80mg/日またはシンバスタチン40~80mg/日とエゼチミブ5~10mg/日）を併用している場合には同値が-28.6%変化した（ベースライン比、 $p < 0.05$ ）。

10

20

30

40

【表 1 2】

表 1 0. 炎症関連評価項目におけるベースラインから試験終了時までのプラセボ補正変化パーセントの中央値 (ITT 集団)。

	AMR101 4g/日			AMR101 2g/日			プラセボ			ベースラインからのプラセボ補正後変化%の中央値	
	ベースライン時の値 (IQR)	治療終了時の値 (IQR)	ベースラインからの変化、%(IQR)	ベースライン時の値 (IQR)	治療終了時の値 (IQR)	ベースラインからの変化、%(IQR)	ベースライン時の値 (IQR)	治療終了時の値 (IQR)	ベースラインからの変化、%(IQR)	AMR101 4g/日 対 プラセボ、P	AMR101 2g/日 対 プラセボ、P
MARINE	n=76			n=73			n=75				
ICAM-1 (ng/mL) (n=75、70、72)	250.0 (85.0 0)	253.0 (89.0 0)	-0.9 (10.69)	255.5 (86.0 0)	257.5 (102.00)	-0.4 (12.29)	247.5 (101.00)	246.0 (89.5 0)	2.6 (13.43)	-2.5 0.118 8	-2.3 0.220 1
Ox-LDL (U/L) (n=74、70、71)	78.8 (26.5 1)	74.8 (26.5 2)	-3.0 (2.35)	76.2 (24.0 0)	75.2 (23.5 2)	0.4 (2.41)	74.3 (24.8 6)	74.8 (23.3 2)	3.3 (2.39)	-6.4 0.059 9	-3.0 0.381 8
Lp-PLA₂ (ng/mL) (n=73、70、70)	246.0 (116.00)	201.0 (100.00)	-17.1 (24.43)	235.0 (106.00)	220.5 (101.00)	-5.1 (24.14)	253.0 (126.00)	256.0 (146.00)	-2.4 (29.35)	-13.6 0.000 3	-5.1 0.152 9
IL-6 (pg/mL) (n=60、62、61)	2.3 (3.34)	2.4 (3.32)	0.3 (93.07)	3.0 (2.78)	3.0 (5.39)	3.4 (76.70)	2.5 (4.12)	2.3 (1.85)	5.3 (79.27)	11.0 0.362 9	4.7 0.665 4
hsCRP (mg/L) (n=75、70、72)	2.2 (3.10)	2.2 (2.90)	-2.5 (81.19)	2.0 (2.70)	2.4 (3.20)	25.1 (96.43)	1.8 (3.05)	2.5 (3.95)	33.3 (80.49)	-36.0 0.001 2	-10.1 0.402 8

10

20

30

40

ANCHOR	n=226			n=234			n=227				
ICAM-1 (ng/mL) (n=78、74、83)	273.0 (96.0 0)	270.0 (110.00)	0.8 (13.27)	267.0 (97.0 0)	268.5 (89.0 0)	0.5 (12.41)	269.0 (122.00)	257.0 (131.00)	3.6 (12.07)	-2.4 0.188 8	-2.2 0.194 4
Ox-LDL (U/L) (n=78、75、84)	54.0 (14.6 0)	51.4 (17.5 0)	-4.8 (19.63)	54.0 (17.8 0)	55.8 (22.8 0)	2.6 (18.28)	51.8 (16.8 0)	59.7 (18.1 0)	11.6 (28.09)	-13.3 <0.00 01	-5.8 0.094 6
Lp-PLA ₂ (ng/mL) (n=217、224、213)	180.0 (56.0 0)	160.0 (57.0 0)	-12.8 (18.52)	190.0 (55.5 0)	183.5 (57.5 0)	-1.8 (23.11)	185.0 (58.0 0)	200.0 (71.0 0)	6.7 (24.03)	-19.0 <0.00 01	-8.0 <0.00 01
IL-6 (pg/mL) (n=78、74、83)	2.7 (2.61)	2.6 (2.08)	3.1 (56.47)	2.4 (2.01)	2.7 (2.28)	6.9 (51.85)	3.2 (3.23)	2.9 (2.95)	3.3 (59.37)	-1.0 0.903 1	7.0 0.364 3
hsCRP (mg/L) (n=217、227、219)	2.2 (2.70)	2.0 (3.00)	-2.4 (62.75)	1.9 (2.90)	2.5 (3.40)	10.3 (88.61)	2.2 (4.00)	2.6 (4.70)	17.1 (107.99)	-22.0 0.000 5	-6.8 0.288 9

ベースラインおよび第12週の値が欠けていないサブセットのみが含まれている。データは評価項目の値の中央値（四分位範囲）で表されている。

評価項目の略号：hsCRP、高感度C反応性タンパク質；ICAM-1、細胞内接着分子-1；IL-6、インターロイキン-6；IQR、四分位範囲；Lp-PLA₂、リポタンパク質関連ホスホリパーゼA₂；Ox-LDL、酸化低密度リポタンパク質。

10

20

30

【表 1 3】

表 1 1. h s C R P 値におけるベースラインから試験終了時までのプラセボ補正変化パーセントの中央値 (m g / L ; I T T 集団サブグループ)。

	AMR101 4g/日			AMR101 2g/日			プラセボ			ベースラインからのプラセボ補正後変化%の中央値	
	ベースライン値 (IQR)	治療終了時の値 (IQR)	ベースラインからの変化、%(IQR)	ベースライン値 (IQR)	治療終了時の値 (IQR)	ベースラインからの変化、%(IQR)	ベースライン値 (IQR)	治療終了時の値 (IQR)	ベースラインからの変化、%(IQR)	AMR1 01 4g/日対プラセボ、P	AMR1 01 2g/日対プラセボ、P
MARINE	n=76			n=73			n=75				
スタチン使用											
スタチン無し (n=56、52、55)	2.2 (3.0 5)	2.2 (2.5 5)	0.0 (92.15)	2.2 (2.4 0)	2.5 (3.1 5)	31.7 (81.50)	1.8 (2.5 0)	2.4 (3.6 0)	30.8 (86.11)	-27.4 0.0311	-2.7 0.8297
スタチン (n=19、18、17)	1.9 (3.6 0)	1.3 (3.8 0)	-30.6 (80.13)	1.5 (3.3 0)	1.6 (2.2 0)	11.7 (169.12)	1.8 (3.2 0)	3.5 (4.1 0)	42.9 (75.00)	-67.9 0.0098	-33.2 0.1707
ANCHOR	n=226			n=234			n=227				
スタチンの種類											
アトルバスタチン (n=38、42、44)	2.1 (2.7 0)	1.5 (3.0 0)	-11.7 (100.00)	1.7 (2.7 0)	2.3 (3.5 0)	20.1 (80.75)	1.6 (3.5 5)	2.2 (5.3 5)	30.8 (117.86)	-36.7 0.0475	-9.3 0.6563
ロスバスタチン (n=52、53、52)	2.6 (3.0 5)	1.9 (3.5 5)	-1.2 (68.87)	1.6 (1.9 0)	2.0 (2.3 0)	0.0 (90.95)	2.5 (4.5 0)	2.9 (6.3 5)	15.2 (112.74)	-31.4 0.0217	-11.0 0.3922
シンバスタチン (n=127、132、123)	2.2 (2.7 0)	2.2 (2.8 0)	0.0 (61.57)	2.2 (3.9 0)	2.7 (3.5 0)	11.0 (88.18)	2.2 (3.8 0)	2.6 (3.8 0)	13.2 (93.33)	-13.6 0.0755	-3.8 0.6562

10

20

30

40

スタチンレジメンの効果*											
低い (n=16、15、14)	2.1 (2.6 5)	2.4 (2.4 5)	11.9 (45.47)	1.5 (2.2 0)	1.7 (2.7 0)	13.3 (89.74)	2.4 (2.7 0)	2.6 (1.9 0)	15.7 (75.56)	4.0 0.8843	10.2 0.6467
中程度 (n=132、145、134)	2.2 (2.9 5)	1.8 (3.6 0)	-7.7 (63.96)	2.3 (4.0 0)	2.6 (3.4 0)	8.7 (76.67)	2.2 (4.0 0)	2.6 (5.3 0)	15.3 (90.80)	-22.8 0.0034	-8.3 0.2839
高い (n=69、67、71)	2.5 (2.8 0)	2.0 (2.7 0)	0.0 (78.97)	1.7 (2.1 0)	2.2 (3.1 0)	16.7 (99.32)	2.2 (3.3 0)	2.6 (4.4 0)	28.6 (124.36)	-28.6 0.0210	-8.3 0.5227

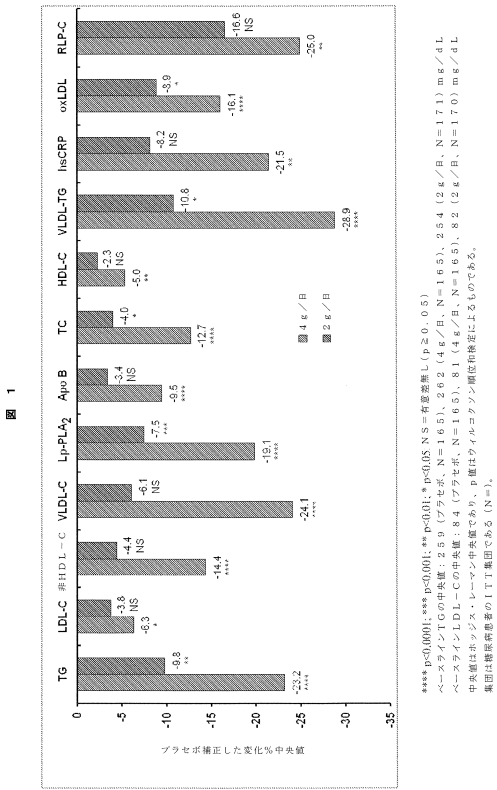
10

ベースラインおよび第1 2 週の値が欠けていないサブセットのみが含まれている。データは評価項目の値の中央値（四分位範囲）で表されている。

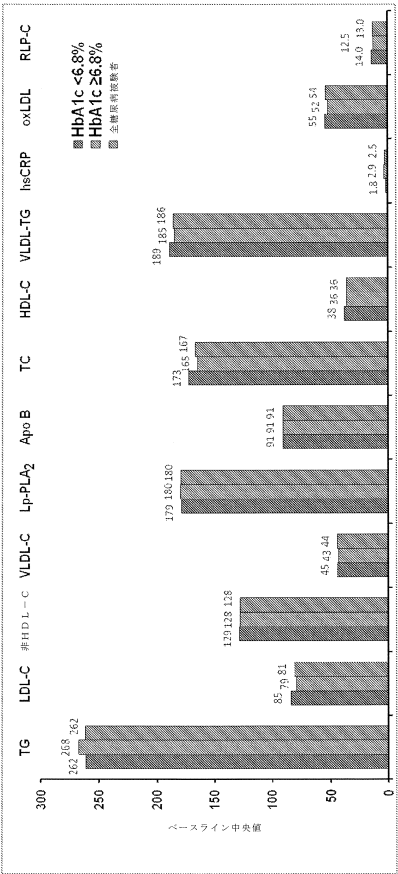
*効果の低いスタチンレジメン：シンバスタチン5～1 0 m g；効果が中程度のスタチンレジメン：ロスバスタチン5～1 0 m g、アトルバスタチン1 0～2 0 m g、シンバスタチン2 0～4 0 m g、シンバスタチン1 0～2 0 m g＋エゼチミブ5～1 0 m g；効果の高いスタチンレジメン：ロスバスタチン2 0～4 0 m g、アトルバスタチン4 0～8 0 m g、シンバスタチン8 0 m g、シンバスタチン4 0～8 0 m g＋エゼチミブ5～1 0 m g。

20

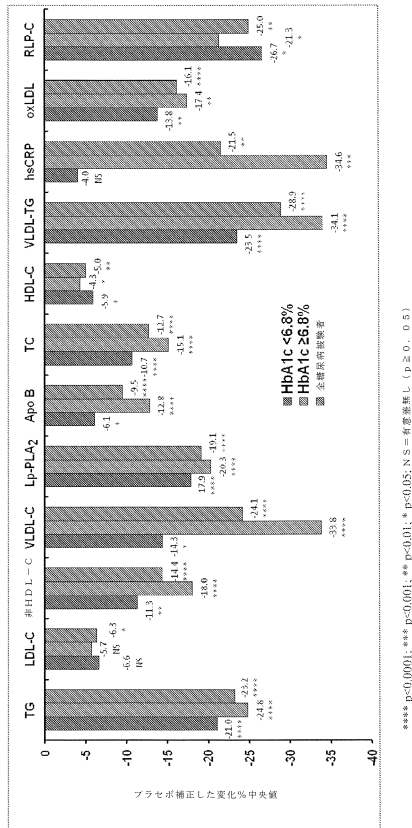
【図 1】



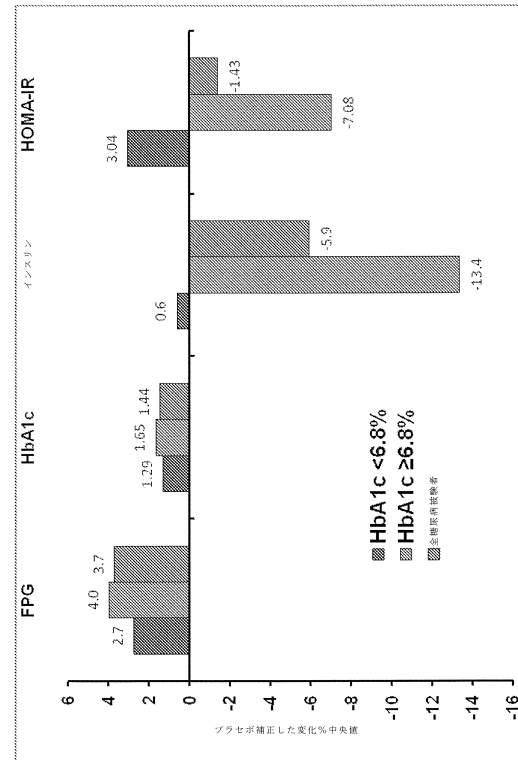
【図 2】



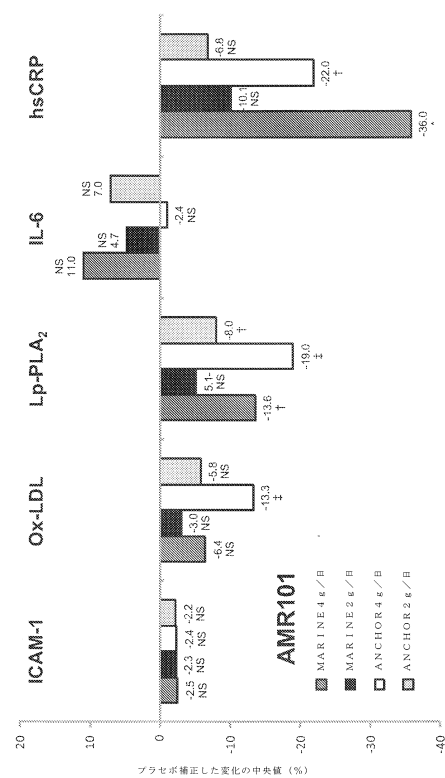
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【図 6】

図 6 A

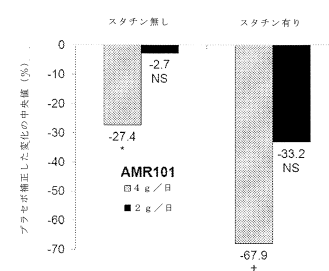


図 6 B

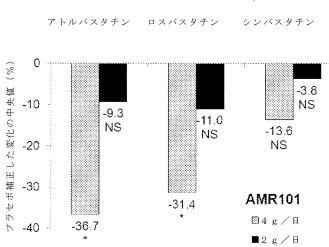
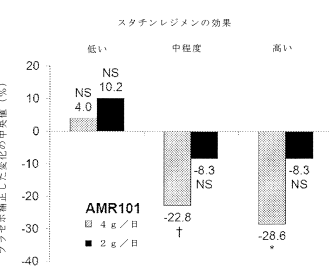


図 6 C



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 3/06 (2006.01) A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(31)優先権主張番号 61/656,347

(32)優先日 平成24年6月6日(2012.6.6)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 イアン オステルロ

英国 ケント パークシャイアー シーティー4 5エーユー ブリッジ ビーチ ヒル ビーチ
 エン ハウス

(72)発明者 ピエール ウィッカー

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 3 5 5 ミスティック ハイ ストリート 3 0

(72)発明者 レネ ブレークマン

アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 8 9 5 4 リッチボロ パトリック ドライブ 2 1 5

(72)発明者 パレシュ ソニ

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 3 5 5 ミスティック ロング ワーフ ドライブ 1 4 8

審査官 今村 明子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 1 1 / 0 2 8 8 1 7 1 (US, A 1)

国際公開第2 0 1 0 / 0 2 8 0 6 7 (WO, A 1)

Hypertension Research, 2009, Vol.32, pp1004-1008

金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科 北田宗弘, 第9回糖尿病 薬・薬連携セミナー 糖尿病Q
 & A, 2 0 1 1 年 4 月 1 0 日, <http://plaza.umin.ac.jp/iby/etcdata/yakugaku110410.pdf>

医学のあゆみ, 1 9 9 4 年 5 月 2 1 日, Vol.169, No.8, p.889-890

Diabetes Care, 2 0 0 7 年 1 月, Vol.30, No.1, p.144-146

The American Journal of Cardiology, 2011, Vol.108, pp682-690

Effect of AMR101 (Ethyl Icosapentate) on Triglyceride (Tg) Levels in Patients on Stati
 ns With High T, Clinical Trials.gov, U.S. National Institute of Health, 2 0 1 0 年 2
 月

Atherosclerosis, 2 0 0 7 年, Vol.191, P.162-167

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2 0 0 7 年 6 月 1 4 日, Vol.27, p.
 1918-1925, DOI:10.1161/ATVBAHA.106.136853

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)