



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201919695 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107129672

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/25 美國

62/549,971

2017/11/10 美國

62/584,380

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：瑞德克 保羅 RIDKER, PAUL (US)；索倫 湯姆 THUREN, TOM (US)；波曼
喬琪娜 BERMANN, GEORGINA (SE)；立比 彼特 LIBBY, PETER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：14 共 99 頁

(54)名稱

康納單抗(CANAKINUMAB)之用途

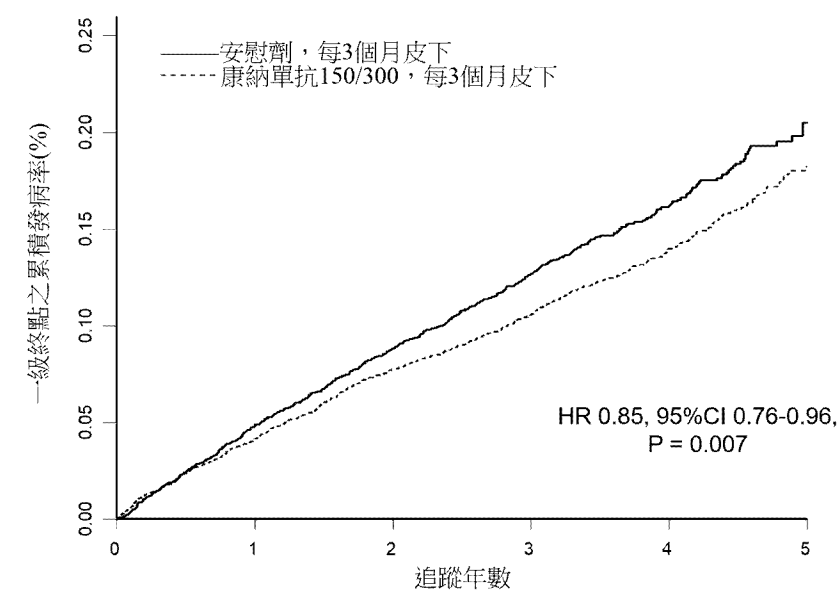
USE OF CANAKINUMAB

(57)摘要

本發明係關於康納單抗(canakinumab)，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)具有 hsCRP 提高之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件。

The present invention relates to canakinumab for use in reducing the risk of or preventing recurrent cardiovascular (CV) events in a patient with elevated hsCRP that has suffered myocardial infarction (MI).

指定代表圖：



在風險下之數目

安慰劑	3344	3141	2973	2632	1266	210
150 mg/300 mg	4547	4300	4095	3668	1845	406

【圖5】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

康納單抗(CANAKINUMAB)之用途

【英文發明名稱】

USE OF CANAKINUMAB

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件之風險或預防該等復發性心臟血管事件的新穎用途及方法，其包含投與康納單抗(canakinumab)。

【先前技術】

【0002】 動脈粥樣硬化血栓形成表徵為伴隨重疊血栓形成之動脈粥樣硬化病變破壞，且為急性冠狀動脈症候群(ACS)及心臟血管死亡的主要原因。動脈粥樣硬化血栓形成為工業化社會中之死亡的主要原因。動脈發炎及內皮細胞功能不良在動脈粥樣硬化血栓性過程之所有階段起關鍵作用。炎性介體緊密牽涉導致動脈粥樣硬化斑起始、進展及破裂的級聯事件。血管內皮細胞表現各種黏附分子，該等黏附分子在長期暴露於有毒刺激或病理性條件時募集單核球。不良狀況(諸如高脂質血症)與單核球之促炎性子集之富集相關聯。此等單核球在趨化性刺激之影響下明顯地進入內膜，且吞噬經修飾低密度脂蛋白(LDL)及膽固醇晶體(Duewell P等人, Nature. 2010;464(7293):1357-61)。材料由吞噬細胞內化誘導吞噬溶酶體損傷，且隨後將內含物滲漏至胞溶質中，以活化發炎體及凋亡蛋白酶1，且因此自介白素原-1 β 產生介白素-1 β (IL-1 β)。

【0003】 介白素為心臟血管(CV)疾病中之慢性血管發炎反應中的關

鍵介體，且已在動物模型中及在人體內證實為促炎性過程的強效調節劑。此等細胞介素及其受體在涉及動脈粥樣硬化發病機制之幾乎所有細胞類型(包括平滑肌細胞、某一巨噬細胞子集及T細胞以及內皮)中高度表現且起作用的事實，支持介白素在血管疾病中的作用。此概念進一步由以下觀點支持，儘管士他汀(statin)療法成功降低高脂質血症且由此降低心肌梗塞、中風及心臟血管死亡之風險，但接受士他汀療法之許多後心肌梗塞患者繼續遭受危及生命的血管事件。不管使用侵襲性二級預防策略，復發性心臟血管事件的此高風險至少部分地係歸因於殘餘發炎(Ridker PM. Eur Heart J. 2016;37(22):1720-2)。因此，降低發炎、改良血管功能、降低動脈粥樣硬化負荷及最終轉變為降低心臟血管事件的新穎療法，填補了顯著未滿足的醫學需求。

【發明內容】

【0004】 發炎促進動脈粥樣硬化血栓性過程之所有階段，發炎性生物標記(諸如hsCRP及IL-6)提高之患者具有增加的血管風險，儘管使用侵襲性二級預防策略。本發明部分地係關於以下發現：藉由投與康納單抗直接抑制發炎，回應於康納單抗，降低後心肌梗塞患者之心臟血管事件復發的風險或預防該等心臟血管事件復發。

【0005】 因此，本發明係關於一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含大約每3個月投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中康納單抗係在MI之後最早的30天投與，且其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2

mg/L的降低hsCRP量。

【0006】 本發明亦係關於一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中康納單抗係在MI之後最早的30天投與，且其中將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0007】 因此，本發明亦係關於一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，

其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，及

其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0008】 因此，本發明亦係關於一種康納單抗之用途，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，其中

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0009】 本發明另外係關於一種康納單抗，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iv) 其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0010】 本發明亦係關於一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 <2 mg/L之降低hsCRP量。

【0011】 本發明之另外特徵及優點將自以下本發明之詳細描述變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0012】

圖1.相較於安慰劑，在試驗追蹤期間，康納單抗對於高敏感性C反應蛋白(hsCRP)、低密度脂蛋白(LDL)膽固醇、高密度脂蛋白(HDL)膽固醇及甘油三酯之血漿量的效果。資料展示為相對於基線的中值百分比變化。在3個月、12個月、24個月、36個月及48個月時之特定資料點以及介白素-6(IL-6)在3個月及12個月時之資料點提供於表2至6中。

圖2.圖A-C：在安慰劑及康納單抗50 mg組(圖A)、150 mg組(圖B)及300 mg組(圖C)中，非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡之試驗一級終點的累積發病率。圖D-F：在安慰劑及康納單抗50 mg組(圖D)、150 mg組(圖E)及300 mg組(圖F)中，試驗二級終點(一級心臟血管終點加需要緊急血管再形成之不穩定心絞痛住院)的累積發病率。

圖3. CANTOS試驗圖。

圖4.在第一次給藥康納單抗之後3個月，安慰劑及康納單抗對於hsCRP、IL-6及脂質的效果。LDLC =低密度脂蛋白膽固醇，HDLC =高密度脂蛋白膽固醇，TG =甘油三酯。

圖5.在組合150 mg及300 mg組(150 mg/300 mg)中，一級心臟血管終點之累積發病率。SC =皮下，q 3 months =每三個月。

圖6.在組合150 mg及300 mg組(150 mg/300 mg)中，二級心臟血管終點之累積發病率。SC =皮下，q 3 months =每三個月。

圖7.根據基線臨床特徵，根據預定子組，相較於安慰劑，康納單抗對於試驗一級終點(非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡，左側)及試驗二級終點(非致命心肌梗塞、非致命中風、需要非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛住院或心臟血管死亡，右側)的臨床功效。LDLC =低密度脂蛋白膽固醇，HDL C =高密度脂蛋白膽固醇，hsCRP =高敏感性C反應蛋白，TG =甘油三酯。

圖8.根據3月處理時hsCRP量是高於還是低於常用臨床割點2 mg/L，在CANTOS中，安慰劑組及組合康納單抗組中之心臟血管事件的累積發病率。展示試驗一級終點(非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡)的資料。

圖9.根據3月處理時hsCRP量是高於還是低於常用臨床割點2 mg/L，在CANTOS中，安慰劑組及組合康納單抗組中之心臟血管事件的累積發病率。展示關鍵預先指定二級終點(非致命心肌梗塞、非致命中風、需要非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛住院、或心臟血管死亡)的資料。

圖10.根據在初始給藥康納單抗後之3個月時達成的處理時hsCRP的三分位，安慰劑組及組合康納單抗組中之CANTOS一級終點(非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡)的累積發病率。

圖11.根據在初始給藥康納單抗後3個月時達成之處理時hsCRP的三分位，安慰劑組及組合康納單抗組中的CANTOS預先指定關鍵二級心臟血

管終點(非致命心肌梗塞、非致命中風、心臟血管死亡或需要緊急血管再形成的不穩定心絞痛)的累積發病率。

圖12.在初始給藥康納單抗後3個月時所達成、hsCRP <1.5 mg/L及 ≥ 1.5 mg/L子組中，如對用150 mg康納單抗治療之患者所觀測到的CANTOS一級終點(非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡)的累積發病率，及使用共變數預測康納單抗患者之反事實安慰劑反應所推導的平均安慰劑曲線。

圖13.在初始給藥康納單抗後3個月時所達成、hsCRP <1.8 mg/L及 ≥ 1.8 mg/L子組中，如對用150 mg康納單抗治療之患者所觀測到的CANTOS一級終點(非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡)的累積發病率，及使用共變數預測康納單抗患者之反事實安慰劑反應所推導的平均安慰劑曲線。

圖14.在初始給藥康納單抗後3個月時所達成、hsCRP <2 mg/L及 ≥ 2 mg/L子組中，如對用150 mg康納單抗治療之患者所觀測到的CANTOS一級終點(非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡)的累積發病率，及使用共變數預測康納單抗患者之反事實安慰劑反應所推導的平均安慰劑曲線。

【實施方式】

【0013】 本發明尤其提供用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含大約每3個月投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，

且其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 <2 mg/L的降低hsCRP量。

【0014】 本發明亦提供用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約三個月評估具有 <2 mg/L的降低hsCRP量。

【0015】 本發明提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟血管事件，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iv) 其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 <2 mg/L之降低hsCRP量。

【0016】 本發明亦提供一種康納單抗之用途，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性

心臟血管事件，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0017】 本發明提供一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iv) 其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0018】 本發明亦提供一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估

具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，且其中

iii) 該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0019】 本發明係由自以下產生之資料之分析產生的：CANTOS試驗(Ridker PM等 人, Am Heart J. 2011;162(4):597-605，及 如 WO2013/049278所揭示，其以全文引用之方式併入本文中)，隨機雙盲安慰劑對照事件驅動試驗，該試驗設計成評價每季皮下投與康納單抗是否可預防hsCRP提高之穩定後心肌梗塞患者的復發性心臟血管事件。患有心肌梗塞及發炎性動脈粥樣硬化之10,061個參與患者具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)。將三個遞增康納單抗劑量(50 mg、150 mg及300 mg，每3個月皮下給予)與安慰劑進行比較。

【0020】 康納單抗(國際非專有名稱(INN)編號8836)揭示於 WO02/16436中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。康納單抗為研發用於治療IL-1 β 驅動的發炎性疾病之IgG1/k同型的全人類單株抗-人類IL-1 β 抗體。其設計成與人類IL-1 β 結合，且由此阻斷細胞介素與其受體之相互作用。使用康納單抗，IL-1 β 介導的發炎在降低高敏感性C反應蛋白(hsCRP)及其他發炎性標記量上的拮抗，已展示在患有隱熱蛋白相關週期性症候群(CAPS)及類風濕性關節炎的患者中的急性期反應。在研發中使用康納單抗及利用其他IL-1 β 抗體療法，此證據已在患有2型糖尿病(T2DM)之患者中重複出，儘管hsCRP量之T2DM減少並不轉變為優於標

準護理治療的效用增加。在較長時間段內之IL-1 β 抑制，從而抑制主要發炎路徑，將具有未預見到的效果(其可為有利的或不為有利的)，因此需要監測多個參數的大的隨機安慰劑對照臨床試驗。

【0021】 本發明人現在已發現，藉由經由投與康納單抗而降低殘餘發炎風險而不影響HDL膽固醇、LDL膽固醇及甘油三酯之量，用康納單抗治療顯著地降低hsCRP提高之穩定後心肌患者經歷復發性心臟血管事件的風險。

【0022】 在一個實施例中，本發明提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含大約每3個月投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。在一個實施例中，本發明提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。在一個實施例中，本發明之任何方法包含投與約150、175、200、225、250、275、300 mg或其任何組合之康納單抗。

【0023】 本發明之任何方法之一個實施例包含投與150 mg康納單抗或300 mg康納單抗。本發明之任何方法之一尤其較佳實施例包含投與150 mg康納單抗。在本文所描述之任何方法之一較佳實施例中，在MI之後最早的30天時投與康納單抗。

【0024】 在本文所描述之任何方法之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 3 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何方法之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 4 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何方法之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 5 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。本文所描述之任何方法之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 6 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。本文所描述之任何方法之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 7 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何方法之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 8 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何方法之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 9 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何方法之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 10 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。

【0025】 在本發明之任何方法之一個實施例中，在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估之該降低hsCRP量為 <1.9 、 <1.8 、 <1.7 、 <1.6 、

<1.5、<1.4、<1.3、<1.2、<1.1、<1.0、<0.9、<0.8、<0.7、<0.6或<0.5 mg/L。在一個實施例中，在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估之該降低hsCRP量<1.8 mg/L。在另一實施例中，在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估之該降低hsCRP量<1.5 mg/L。

【0026】 因此，本發明之一個實施例提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含大約每3個月投與約150 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有<2 mg/L的降低hsCRP量。因此，本發明之另一實施例提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含投與約150 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有<2 mg/L的降低hsCRP量。

【0027】 本發明之又一實施例提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含投與約150 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該

患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 <1.8 mg/L的降低hsCRP量。

【0028】 本發明之另一實施例提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含投與約150 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 <1.5 mg/L的降低hsCRP量。

【0029】 在本文所提供之任一方法之一個實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及大約6個月評估具有 <2 mg/L的降低hsCRP量。

【0030】 在本文所提供之任一方法之另一實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月及大約9個月評估具有 <2 mg/L的降低hsCRP量。

【0031】 在本文所提供之任一方法之另一實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月及大約9個月評估具有 <2 mg/L的降低hsCRP量。

【0032】 在本文所提供之任一方法之另一實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月、大約9個月及大約12個月評估具有 <2 mg/L的降低hsCRP量。

【0033】 在本文所提供之任一方法之另一實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及在其後大約三個月間隔時第一次評估具有

<2 mg/L的降低hsCRP量。

【0034】 因此，在一個實施例中，提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，其包含首先向該患者投與約150 mg康納單抗，及包含大約每3個月另外投與約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及大約6個月評估具有<2 mg/L的降低hsCRP量。

【0035】 在另一實施例中，提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，其包含首先向該患者投與約150 mg康納單抗，及包含大約每3個月另外投與約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月及大約9個月評估具有<2 mg/L的降低hsCRP量。

【0036】 在另一實施例中，提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，其包含首先向該患者投與約150 mg康納單抗，及包含大約每3個月另外投與約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月、大約9個月及大約12個月評估具有<2 mg/L的降低hsCRP量。

【0037】 在另一實施例中，提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)

之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，其包含首先向該患者投與約150 mg康納單抗，及包含大約每3個月另外投與約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及大約9個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0038】 在一個實施例中，亦提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含大約每3個月投與約150 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及在其後大約三個月間隔時第一次評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0039】 在另一實施例中，提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，其包含首先向該患者投與約150 mg康納單抗，及包含大約每3個月另外投與約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及在其後大約三個月間隔時第一次評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0040】 如本文所用，術語「復發性CV事件」為在心肌梗塞之後發生、限定患者用康納單抗治療的重複CV事件，且係選自非致命MI、非致命中風、心臟血管(CV)死亡及需要非計劃的血管再形成之不穩定心絞

痛住院。

【0041】 在本發明之任何方法之一個實施例中，該復發性CV事件係選自非致命MI、非致命中風、心臟血管(CV)死亡及需要非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛住院。在本發明之任何方法之另一實施例中，該復發性CV事件係選自非致命MI、非致命中風及心臟血管(CV)死亡。在本發明之任何方法之又一實施例中，該復發性CV事件為非致命MI或心臟血管(CV)死亡。在本發明之任何方法之另一實施例中，該復發性CV事件為非致命MI。在本發明之任何方法之另一實施例中，該復發性CV事件為需要非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛住院。

【0042】 在本發明之方法之一個實施例中，其視情況進一步包含自初次投與康納單抗約兩週(+/- 3天)向患者投與額外300 mg劑量之康納單抗。

【0043】 因此，本發明提供一種用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的方法，其包含投與300 mg初始劑量之康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，其進一步包含自初次投與兩週投與額外300 mg劑量之康納單抗，且其中該患者隨後將約每3個月繼續接受150 mg或較佳地300 mg劑量之康納單抗，其限制條件為該患者在初次投與康納單抗之後至少三個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0044】 在本發明之一個態樣中，藉由在MI之後至少28天評估的 ≥ 2 mg/L的hsCRP量，在投與包含約150 mg至約300 mg康納單抗之後，穩

定後心肌患者經歷復發性CV事件的風險，降低了20%或21%或22%或23%或24%或25%或26%或27%或28%或29%或30%。

【0045】 在本發明之任何方法之其他實施例中，除hsCRP以外之生物標記包括(但不限於) IL-6 (Ridker等人 (2018) Eur Heart J, 在出版中)。

【0046】 本發明之其他實施例包括一種根據本文中描述之任一用途或方法之康納單抗的用途。

【0047】 本發明之其他實施例包括：

【0048】 一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iv) 其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0049】 一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有<2 mg/L之降低hsCRP量。

【0050】 一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iv) 其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有<2 mg/L之降低hsCRP量。

【0051】 一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後至少3個月評估具有

<2 mg/L的降低hsCRP量。

【0052】 在以下頁中，描述以上四個段落中陳述之兩種用途的各種態樣，且所有此等態樣可組合在一起。熟習此項技術者認識到，以下頁中之所有實施例均可彼此組合，且將來自此等頁中之各種實施例之特徵組合的特定態樣將視為為熟習此項技術者熟知的。

【0053】 在一個實施例中，本發明之任何用途包含投與約150、175、200、225、250、275、300 mg或其任何組合之康納單抗。

【0054】 在本文所描述之任何用途之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 3 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何用途之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 4 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何用途之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 5 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。本文所描述之任何用途之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 6 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。本文所描述之任何用途之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 7 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何用途之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 8 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何用途之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 9 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。在本文所描述之任何用途之一個實施例中，該患者在MI之後至少28天及在第一次投與

康納單抗之前評估具有 ≥ 10 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量。

【0055】 在本發明之任何用途之一個實施例中，投與150 mg或300 mg康納單抗。在本發明之任何用途之一較佳實施例中，投與150 mg康納單抗。在本文所描述之任何用途之一較佳實施例中，在MI之後最早的30天時投與康納單抗。

【0056】 在本發明之任何用途之一個實施例中，在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估之該降低hsCRP量為 <1.9 、 <1.8 、 <1.7 、 <1.6 、 <1.5 、 <1.4 、 <1.3 、 <1.2 、 <1.1 、 <1.0 、 <0.9 、 <0.8 、 <0.7 、 <0.6 或 <0.5 mg/L。在一個實施例中，在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估之該降低hsCRP量 <1.8 mg/L。在另一實施例中，在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估之該降低hsCRP量 <1.5 mg/L。

【0057】 因此，本發明之一個實施例提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，以及

iv) 其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 <2 mg/L之降低hsCRP量。

【0058】 因此，一個實施例提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟

血管事件，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0059】 因此，一個實施例提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟血管事件，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 1.8 mg/L之降低hsCRP量。

【0060】 因此，另一實施例提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟血管事件，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 <1.5 mg/L之降低hsCRP量。

【0061】 在另一實施例中，提供一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，及

iii) 其中該患者將約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，以及

iv) 其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 <2 mg/L之降低hsCRP量。

【0062】 在一個實施例中，本發明提供一種康納單抗，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，其中

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條

件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 $<2\text{ mg/L}$ 之降低hsCRP量。

【0063】 另一實施例提供一種康納單抗，其用於製造降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 $\geq 2\text{ mg/L}$ 之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 $<1.8\text{ mg/L}$ 之降低hsCRP量。

【0064】 又一實施例提供一種康納單抗，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，其中

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 $\geq 2\text{ mg/L}$ 之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii) 其中該患者將約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 $<1.5\text{ mg/L}$ 之降低hsCRP量。

【0065】 在一個實施例中，本發明之任何用途進一步包含自初次投

與康納單抗兩週(+/- 3天)向患者投與額外約300 mg劑量之康納單抗。

【0066】 因此，在一個實施例中，本發明提供一種康納單抗之用途，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，其中

i) 該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中

ii) 在MI之後最早的30天時，向該患者投與約300 mg初始劑量之康納單抗，且其中

iii) 自初次投與兩週，投與額外300 mg劑量之康納單抗，且其中

iii) 該患者將隨後約每3個月繼續接受150 mg或較佳地300 mg劑量之康納單抗，其限制條件為該患者在初次投與康納單抗之後至少3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0067】 在本文所提供之任何用途之一個實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及大約6個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0068】 在本文所提供之任何用途之另一實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月及大約9個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0069】 在本文所提供之任何用途之另一實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月及大約9個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0070】 在本文所提供之任何用途之另一實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月、大約9個月及大約12個月評估

具有<2 mg/L的降低hsCRP量。

【0071】 在本文所提供之任何用途之另一實施例中，患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及在其後大約三個月間隔時第一次評估具有<2 mg/L的降低hsCRP量。

【0072】 因此，一個實施例提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟血管事件，

i. 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii. 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii. 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及大約6個月評估具有<2 mg/L之降低hsCRP量。

【0073】 在另一實施例中，提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟血管事件，

i. 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii. 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii. 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月及大約9

個月評估具有 <2 mg/L之降低hsCRP量。

【0074】 在另一實施例中，提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟血管事件，

i. 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii. 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii. 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月、大約6個月、大約9個月及大約12個月評估具有 <2 mg/L之降低hsCRP量。

【0075】 在另一實施例中，提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟血管事件，

i. 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii. 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii. 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及大約9個月評估具有 <2 mg/L之降低hsCRP量。

【0076】 在另一實施例中，提供一種康納單抗，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件或預防該等復發性心臟

血管事件，

i. 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii. 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，以及

iii. 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月及在其後大約三個月間隔時第一次評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【0077】 在本文提供之任何用途之一個實施例中，在MI之後最早的30天時投與康納單抗。

【0078】 在本發明之任何用途之一個實施例中，該復發性CV事件係選自非致命MI、非致命中風、心臟血管(CV)死亡，及需要非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛之住院。在本發明之任何用途之另一實施例中，該復發性CV事件係選自非致命MI、非致命中風及心臟血管(CV)死亡。在本發明之任何用途之又一實施例中，該復發性CV事件為非致命MI或心臟血管(CV)死亡。在本發明之任何用途之另一實施例中，該復發性CV事件為非致命MI。在本發明之任何用途之另一實施例中，該復發性CV事件為需要非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛之住院。

【0079】 在本文所揭示之任何用途或方法之實施例中，可皮下或靜脈內投與康納單抗。康納單抗可以復原調配物投與，該復原調配物包含濃度50-200 mg/ml之康納單抗、50-300 mM蔗糖、10-50 mM組胺酸及0.01-0.1%界面活性劑，且其中該調配物之pH為5.5-7.0。康納單抗可以復原調配物投與，該復原調配物包含濃度50-200 mg/ml之康納單抗、270 mM蔗

糖、30 mM組胺酸及0.06%聚山梨醇酯20或80，其中該調配物之pH為6.5。

【0080】 在本文所揭示之任何用途或方法之實施例中，康納單抗亦可以液體調配物投與，該液體調配物包含濃度50-200 mg/ml之康納單抗；緩衝液系統選自由以下組成之群：檸檬酸鹽、組胺酸及丁二酸鈉；穩定劑選自由以下組成之群：蔗糖、甘露醇、山梨醇、精胺酸鹽酸鹽；及界面活性劑，例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80，且其中該調配物之pH為5.5-7.0。康納單抗亦可以液體調配物投與，該液體調配物包含濃度50-200 mg/ml之康納單抗、50-300 mM甘露醇、10-50 mM組胺酸及0.01-0.1%界面活性劑，且其中該調配物之pH為5.5-7.0。康納單抗亦可以液體調配物投與，該液體調配物包含濃度50-200 mg/ml之康納單抗、270 mM甘露醇、20 mM組胺酸及0.04%聚山梨醇酯20或80，其中該調配物之pH為6.5。

【0081】 當根據本文所揭示之任何用途或方法皮下投與時，可呈含於預填充注射器、自動注射器中之液體形式或呈用於復原之凍乾形式，來向患者投與康納單抗。

【0082】 在本發明之任何方法或用途之其他實施例中，該患者同時接受降低復發性CV事件之風險或預防該等復發性CV事件的標準護理治療。該標準護理治療包括(但不限於)：降脂藥劑，諸如HMG-CoA還原酶抑制劑，例如士他汀，諸如洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)或其混合物，或與依澤替米

貝(ezetimibe)、菸酸、苯磺酸胺氯地平(amlodipine besylate)之混合物；前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/第9型克新(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9；PCSK9i)之抑制劑，諸如阿利若單抗(alirocumab) (Praluent®)、依伏洛單抗(evolocumab) (Repatha®)、玻可昔單抗(bococizumab)；膽固醇酯轉移蛋白(CETP)之抑制劑，諸如安特普(anacetrapib)、托徹普(torcetrapib)、達塞曲匹(dalcetrapib)；抗高壓藥，諸如鈣通道阻斷劑(例如胺氯地平(amlodipine)、地爾硫卓(diltiazem)、硝苯地平(nifedipine)、尼卡地平(nicardipine)、維拉帕米(verapamil))，或 β 腎上腺素阻斷藥物，諸如艾司洛爾(esmolol)、美托洛爾(metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、噴布洛爾(penbutolol)；或抗高壓藥，諸如拉貝洛爾(labetalol)、美托洛爾(metoprolol)、肼酞嗪(hydralazine)、硝化甘油(nitroglycerin)、尼卡地平、硝普鈉、氯維地平(clevidipine)；或利尿劑，諸如噻嗪利尿劑、氯噻酮、呋喃苯胺酸、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、吲達帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、鹽酸胺氯吡脒(amiloride hydrochloride)、螺內酯、胺苯喋啶(triamterene)；或血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑，諸如雷米普利(ramipril)、雷米普利拉(ramiprilat)、卡托普利(captopril)、賴諾普利(lisinopril)；或血管收縮素II受體阻斷劑，諸如洛沙坦(losartan)、鰐沙坦(valsartan)、奧美沙坦(olmesartan)、依貝沙坦(irbesartan)、坎地沙坦(candesartan)、替米沙坦(telmisartan)、依普羅沙坦(eprosartan)；或血管收縮素受體腦啡肽酶抑制劑(ARNI)，諸如沙庫必曲(sacubitril)/鰐沙坦(Entresto®)；或抗凝血劑，諸如醋硝香豆醇(acenocoumarol)、殺鼠迷(coumatetralyl)、雙香豆素(dicoumarol)、雙香豆素乙酸乙酯(ethyl

biscoumacetate)、苯丙香豆醇(phenprocoumon)、華法林(warfarin)、肝素(heparin)；低分子量肝素，諸如貝米肝素(bemiparin)、舍托肝素(certoparin)、達肝素(dalteparin)、依諾肝素(enoxaparin)、那屈肝素(nadroparin)、帕肝素(panaparin)、瑞肝素(reviparin)、亭紮肝素(tinzaparin)；或血小板凝集之抑制劑，諸如氯吡格雷(clopidogrel)、埃諾格雷(elinogrel)、普拉格雷(prasugrel)、坎格瑞洛(cangrelor)、替卡格雷(ticagrelor)、噻氯匹定(ticlopidine)、西洛他唑(cilostazol)、二吡待摩(dipyridamole)、吡考他胺(picotamide)、阿昔單抗(abciximab)、埃替非巴肽(eptifibatide)、替羅非班(tirofiban)或特瑞特班(terutroban)；或前列腺素類似物(PGI₂)，諸如貝前列素(beraprost)、前列環素(prostacyclin)、伊洛前列素(iloprost)或曲前列環素(treprostinil)；或COX抑制劑，諸如阿司匹林(aspirin)、阿洛普令(aloxiprin)或卡巴匹林鈣(carbasalate calcium)、吲哚布芬(indobufen)或三氟醋柳酸(triflusal)或氯克羅孟(cloricromen)或地他唑(ditazole)；或1,3-茛二酮類，諸如氯茛二酮(clorindione)、二苯茛二酮(diphenadione)或苯茛二酮(phenindion)或噻氯香豆素(tiocloamarol)；或直接凝血酶(II)抑制劑，諸如水蛭素(hirudin)、比伐盧定(bivalirudin)、來匹盧定(lepirudin)、地西盧定(desirudin) (二價)或阿加曲班(argatroban)或達比加群(dabigatran) (單價)；或寡醣，諸如方達珀魯(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)；或類肝素，諸如達那肝素(danaparoid)、舒洛地特(sulodexide)、硫酸皮膚素(dermatan sulfate)；或直接Xa抑制劑沙班類，諸如阿派沙班(apixaban)、貝曲沙班(betrixaban)、依度沙班(edoxaban)、奧米沙班(otamixaban)、利伐沙班(rivaroxaban)或REG1或去纖維蛋白多核苷酸(defibrotide)；或雷馬曲班

(ramatroban)或抗凝血酶III或蛋白C (替加色羅 α (drotrecogin alfa))或血纖維蛋白溶解劑纖維蛋白溶酶原(fibrinolytics plasminogen)活化劑：r-tPA，諸如阿替普酶(alteplase)、瑞替普酶(reteplase)、替奈普酶(tenecteplase)；或UPA，諸如尿激酶或沙魯普酶(saruplase)或鏈激酶或阿尼普酶(anistreplase)或孟替普酶(montepase)或其他絲胺酸內肽酶或安克洛酶(ancrod)或溶纖維蛋白酵素(fibrinolysin)；或纖維蛋白酶(brinase)或檸檬酸鹽或EDTA或草酸鹽或洋地黃(digitalis)、或地高辛(digoxin)、或奈西立肽(nesiritide)、或氧；或硝酸酯，諸如三硝酸甘油酯(GTN)/硝化甘油、二硝酸異山梨醇、單硝酸異山梨醇；或鎮痛劑，諸如硫酸嗎啡鹼；或腎素抑制劑，諸如阿力克倫(aliskiren)或內皮素A受體抑制劑或醛固酮抑制劑。

【0083】 本發明之另一實施例提供一種醫藥組合物，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，其包含投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，且其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0084】 上文所描述之任何態樣之另一實施例包括一種醫藥組合物，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，其包含投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之

前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0085】 在一個實施例中，本發明提供一種高敏感性C反應蛋白(hsCRP)之用途，其在鑑別患者對於康納單抗之反應中用作生物標記，以用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之該患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，其包含投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，且其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0086】 在另一實施例中，本發明提供一種高敏感性C反應蛋白(hsCRP)之用途，其在鑑別患者對於康納單抗之反應中用作生物標記，以用於降低已罹患心肌梗塞(MI)之該患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件，其包含投與約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中在MI之後最早的30天時投與康納單抗，且其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，其限制條件為該患者在初次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【0087】 如本文所用，片語「鑑別患者」係指使用關於在患者樣本

中之如本文中所提及之hsCRP量產生之資訊或資料，來鑑別或選擇患者更可能自包含康納單抗之療法獲得益處，或更不大可能自該療法獲得益處。在一個實施例中，若包含康納單抗之療法降低患者經歷復發性心臟血管(CV)事件之風險，則該患者視為對該療法起反應(且因此，更可能自該療法獲得益處)。在一個實施例中，該風險降低了至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%或至少30%。另外，若在第一次投與康納單抗之後，包含康納單抗之療法並不降低經歷復發性心臟血管(CV)事件之風險，則患者視為不對該療法起反應(且因此，更不大可能自該療法獲得益處)。在此情況下，若不向無反應的患者投與藥物，則可避免不必要的健保成本或患者暴露。

【0088】 適用於評估殘餘發炎風險之另一生物標記包括IL-1 β 之下游介體，諸如介白素-6 (IL-6)。IL-6為與肥胖、2型糖尿病及心肌梗塞相關聯之心血管疾病的已知標記。本發明人亦發現，向穩定的後MI患者投與康納單抗引起發炎標記IL-6之量降低。因此，在本發明之任何用途之另一實施例中，IL-6用作用於評估穩定MI患者對投與約150 mg至約300 mg康納單抗之反應的生物標記，該康納單抗係在MI之後最早的30天時投與。

【0089】

一般：

本文中所提及之所有專利、公開專利申請案、公開案、參考文獻及其他材料均以全文引用的方式併入本文中。

【0090】 如本文所用，術語「包含(comprising)」涵蓋「包括

(including)」以及「構成(consisting)」，例如組合物「包含」X，可僅僅由X組成，或可包括額外某物，例如X + Y。

【0091】如本文所用，與化合物(例如康納單抗或標準護理藥劑)有關之術語「投與」，用於指藉由任何遞送途徑來遞送該化合物。

【0092】如本文所用，與數值x有關之術語「約」意謂例如+/- 10%。

【0093】如本文所用，字語「實質上」並不排除「完全」，例如「實質上不含」Y之組合物可完全不含Y。必要時，可自本揭示之定義忽略字語「實質上」。

【0094】如本文所用，術語「3個月」包括在3個月之前及之後延伸一週(3個月+/- 1週)之時段。在另一實施例中，術語「大約3個月」包括90天+/- 15天或90天+/- 10天之時段。

【0095】如本文所用，術語「生物標記」一般係指分子，亦即基因(或編碼該基因之核酸)、蛋白質，其在來自患者之生物樣本中之表現可藉由此項技術中之標準方法偵測，且預測或表示自其中獲得其之患者的狀況。根據本發明，例示性生物標記包括(但不限於)hsCRP及IL-6。

【0096】如本文所用，術語「分析」用於指偵測、鑑別、篩選或測定之行為，該行為可藉由任何習知手段來進行。舉例而言，可藉由使用ELISA分析、北方墨點(Northern blot)、成像等檢測是否在樣本中存在特定標記，來分析樣本之該標記的存在。

【0097】如本文所用，術語「C反應蛋白」及「CRP」係指血清C反應蛋白，其用作對於發炎之急性期反應的指示物。在本文所描述之用途及方法之某些實施例中，評估自患者獲得之生物樣本(例如血液)中之hsCRP量。分析來自患者之生物樣本之hsCRP量。如本文所用，術語「hsCRP」

係指血液中之CRP之量，如藉由高敏感性CRP測試所量測。血漿中之CRP或hsCRP量可以任何濃度，例如mg/dL、mg/L、nmol/L給出。CRP或hsCRP量可藉由各種熟知方法來量測，該等方法例如輻射狀免疫擴散法、電免疫分析、免疫比濁法、ELISA、濁度法、螢光偏振免疫分析及雷射濁度測定法。CRP之測試可採用標準CRP測試或高敏感性CRP (hsCRP)測試(亦即能夠量測樣本中低量之CRP的高敏感性測試，例如使用雷射濁度測定法)。用於偵測CRP或hsCRP量之套組可購自不同公司，例如Calbiotech, Inc、Cayman Chemical、Roche Diagnostics Corporation、Abazyme、DADE Behring、Abnova Corporation、Aniara Corporation、Bio-Quant Inc.、Siemens Healthcare Diagnostics等。

【0098】 術語「分析」用於意謂，可(直接地或間接地)測試樣本之給定標記(例如hsCRP或IL-6)之存在或其量。應理解，在物質之量表示機率之情況下，則此類物質之量可用於指導治療決策。舉例而言，吾人可藉由利用定量或相對定量手段(例如相對於其他樣本中之量的量)分析hsCRP之存在，來測定患者中之hsCRP量。所揭示之方法尤其涉及測定患者中之特定標記(例如hsCRP)之量。

【0099】 如本文所用，術語「患者」及「受試者」可互換地使用。

【0100】 如本文所用，術語「心臟血管死亡」包括心因性猝死、急性心肌梗塞(AMI)死亡、心臟衰竭死亡、中風死亡及其他心臟血管原因死亡。

【0101】 如本文所用，「心因性猝死」為在並不具有先前晚期病狀(諸如未緩解惡性疾病或末期慢性肺病)之先前穩定患者中發生的猝死。

【0102】 急性心肌梗塞(AMI)死亡：係指在心肌梗塞(MI)之後30天

內與心肌梗塞之後立即發生之結果相關的死亡，該等結果諸如進展性充血性心臟衰竭(CHF)、心輸出量不足或頑固性心律不整。

【0103】 心臟衰竭或心因性休克死亡係指在臨床上惡化的心臟症狀及/或體症而無另一死因證據之情形下發生的死亡，且包括在入院治療惡化的心臟衰竭期間發生的猝死，以及在植入機械輔助裝置後進展性心臟衰竭或心因性休克死亡。

【0104】 中風(顱內出血或非出血性中風)死亡係指，基於臨床體症及症狀以及神經成像及/或屍檢懷疑中風至多30天之後發生的死亡，且其中不存在另一死因的結論性證據。

【0105】 如本文所用，「其他心臟血管原因死亡」係指歸因於不包括於以上類別中之心臟血管原因(例如節律障礙、肺栓塞、心臟血管介入、主動脈瘤破裂或周邊動脈疾病)的死亡。心臟手術或非手術血管再形成之致死併發症，即使在本質上為「非心臟血管」的，但應歸類為心臟血管死亡。

【0106】 如本文所用，術語「原因待定之死亡」(假定心臟血管)係指，不歸因於心臟血管死亡類別或不歸因於非心臟血管原因之所有死亡均認為為假定的心臟血管死亡。如本文所用，「非心臟血管死亡」定義為不由心臟死亡或血管死亡覆蓋之任何死亡，且分類如下：肺原因、腎原因、腸胃原因、感染(包括敗血症)、非感染性原因、惡性疾病、事故/外傷、自殺、非心臟血管系統器官衰竭(例如肝)、出血、非顱內出血或其他。

【0107】 如本文所用，術語「心肌梗塞(MI)」係指「急性心肌梗塞」：術語心肌梗塞(MI)在臨床環境中存在與心肌缺血一致之心肌壞死之證據時使用。術語MI包括ST提高的MI (STEMI)或非ST提高的MI

(NSTEMI)。在此等條件下，以下標準中的任一者滿足MI之診斷：

【0108】 術語「自發MI」係指偵測到心臟生物標記上升及/或下降(其中至少一個值高於參考上限(URL)之第99百分位)以及具有以下各者中之至少一者之心肌缺血證據：缺血之症狀、指示新的缺血之ECG變化(ST升高，在兩個連續引線中之J點處新的ST升高，其中截止值點：在引線V2-V3中，男性為 ≥ 0.2 mV，或女性為 ≥ 0.15 mV，及/或在其他引線中， ≥ 0.1 mV；ST降低及T波變化，在兩個連續引線中，新的水平或向下傾斜ST降低 ≥ 0.05 mV；及/或在兩個連續引線中，T反轉 ≥ 0.1 mV，其中重要R波或R/S比率 >1 ，在ECG中病理性Q波之發展(在引線V2-V3中任何Q波 ≥ 0.02 秒或在引線V2及V3中QS複合，在連續引線組(I、aVL、V6、V4-V6、II、III、aVF)之任何兩個引線中之引線I、II、aVL、aVF或V4-V6中，Q波 ≥ 0.03 秒且 ≥ 0.1 mV深或QS複合，新的活心肌損失或新的局部心壁運動異常的成像證據。

【0109】 術語「經皮冠狀動脈介入術(PCI)相關心肌梗塞」係指，具有正常基線肌鈣蛋白值之患者的PCI，在手術24小時內，心臟生物標記之升高高於第99百分位URL，指示圍手術期心肌壞死(periprocedural myocardial necrosis)。按照慣例，大於 $3 \times$ 第99百分位URL之生物標記的增加與PCI相關的心肌梗塞一致。若心臟生物標記在PCI之前提高，則在PCI 24小時內第二心臟生物標記之值增加 $\geq 20\%$ ，且在疑似復發性MI之前正降低之心臟生物標記(兩個樣本至少相隔6小時)的資料亦與PCI相關的MI一致。不需要心臟缺血症狀。

【0110】 術語「CABG相關的心肌梗塞」係指當與ECG上之至少2個連續引線中之任一新的病理性Q波(持續30天)、或新的左束支傳導阻滯

(LBBB)、或以血管造影方式記錄之新移植物、或原生冠狀動脈動脈閉塞或新的活心肌損失的成像證據時結合，具有正常基線肌鈣蛋白之患者的CABG，在CABG後第一個72小時期間，心臟生物標記之升高高於正常參考範圍之第99百分位的5倍。

【0111】 若心臟生物標記在CABG之前提高，則在CABG 72小時內，第二心臟生物標記之值增加 $\geq 20\%$ ，且在疑似復發性MI之前正降低之心臟生物標記(2個樣本至少相隔6小時)的資料，加上以下中之任一者與CABG後之圍手術心肌梗塞一致：ECG上之至少2個連續引線中之新病理性Q波、或新LBBB、以血管造影方式記錄的新移植物、或原生動脈閉塞或新的活心肌損失的成像證據。不需要心臟缺血症狀。

【0112】 先前心肌梗塞之標準：以下標準中之任一者滿足先前心肌梗塞之診斷：發展具有或不具有症狀之新病理性Q波、在不存在非缺血原因的情況下活心肌變薄且不能收縮的活心肌損失區域的成像證據、已治癒或正治療心肌梗塞之病理性研究結果。

【0113】 與先前心肌梗塞相關聯之ECG變化：

- 引線V2-V3中之任何Q波 ≥ 0.02 秒，在引線V2及V3中之QS複合
- 在連續引線組(I、aVL、V6、V4-V6、II、III及aVF)之任何兩個引線中之引線I、II、aVL、aVF或V4-V6中，Q波 ≥ 0.03 秒且 ≥ 0.1 mV深或QS複合
- 在不存在傳導缺陷的情況下，在V1-V2中，R波 ≥ 0.04 秒，且R/S ≥ 1 ，具有一致的正T波

【0114】 再梗塞之標準：推薦根據在初次梗塞後之臨床體症或症狀(一種所採用心臟生物標記之即刻量測)懷疑復發性MI的患者。應在3-6小

時後獲得第二樣本。若第二樣本中之值增加 $\geq 20\%$ ，則診斷為復發性梗塞。此值應超過第99百分位URL。然而，若心臟生物標記在懷疑新MI之前提高，則亦必須存在懷疑新MI之前之降低值(兩個樣本至少相隔6小時)的資料。若值落入再梗塞之標準，則可應用生物標記以及ECG或成像之特徵的進一步量測。

【0115】 初次梗塞後之再梗塞之ECG診斷，可能會由初始進化ECG變化混淆。當在具有較小程度之ST升高或新特殊病徵性Q波(在至少兩個連續引線中)之住院病人中再發生ST升高 $\geq 0.1 \text{ mV}$ 時，特定言之當與缺血症狀10分鐘或更長相關聯時，應視為為再梗塞。然而，ST區段之再評價亦可在威脅性心肌破裂中看到，且應引起額外診斷性處理。獨立地ST降低或LBBB不應視為為有效的心肌梗塞標準。

【0116】 若生物標記增加或未達到峰值，則無足夠的資料來診斷復發性MI。

【0117】 不同心肌梗塞類型之臨床分類：

- 1型：與缺血相關之自發MI，其係歸因於原發性冠狀動脈事件，諸如斑塊侵蝕及/或破裂、分裂或剝離。
- 2型：繼發於缺血之MI，其係歸因於需氧量增加或供應減少，例如冠狀動脈痙攣、貧血、低血壓、冠狀動脈栓塞、心律不整、高血壓或低血壓。
- 3型：出人意料的心因性猝死，包括心跳驟停，通常具有暗示心肌缺血之症狀，伴有可能新ST升高、或新LBBB、或藉由血管造影及/或屍檢之冠狀動脈動脈中之新鮮血栓的證據，但死亡發生在可獲得血液樣本之前或在血液出現心臟生物標記之前的時候。

- 4a型：與PCI (經皮冠狀動脈介入術)相關聯之MI。
- 4b型：與血管支架血塞相關聯之MI，如藉由屍檢或血管造影所記錄。
- 5型：與CABG (冠狀動脈旁路移植)相關聯之MI

【0118】術語「靜默MI」：中心ECG讀取供應商將使用以下標準來定義基線與年度ECG之間的區間「靜默」(無臨床症狀或體症) MI (Surawicz B等人, Chou's electrocardiography in clinical practice : adult and pediatric. Philadelphia: Saunders; 2001)：

【0119】僅基於病理性Q波報導心肌梗塞。病理性Q波如Q波持續時間 $> 40\text{ ms}$ 且Q/R比率 $= 1/3$ 所定義。

【0120】在R波後、V1或V2中之任何Q波應視為異常的。

【0121】當存在病理性Q波(亦即心肌梗塞)時，ST升高或T波反轉可用於將梗塞歸類為新的或急性的。然而，在不存在病理性Q波的情況下，ST升高或T波反轉不是用於診斷心肌梗塞之充足標準。

- 引線V3-V6中之前外側MI病理性Q波。
- V3及V4中之前部MI病理性Q波。
- 引線V1-V4中之前間隔MI病理性Q波或QS。
- 引線I、aVL及V1-V6中之廣泛的前部MI病理性Q波。
- 引線I及aVL中之高側面MI病理性Q波。
- 下方引線aVF、III、II中之至少兩者中之下方MI病理性Q波或QS。
- 引線I、aVL及V5-V6中之側面MI病理性Q波。
- 引線V1-V2、(V3)中之間隔MI病理性Q波或QS。在LAHB或LVH存在下，需要V3中之Q或QS。

- V1或V2中之後部MI初始R波持續時間40 ms，且 $R>S$ 及直立T波；通常亦存在下方或側面MI。

【0122】 如本文所用，術語「新MI」係基於比專家保守文獻標準更嚴格的MI標準，需要Q波持續時間 ≥ 0.04 秒且 R/S 比率 $\geq 1/3$ 。此等標準(獲自心臟病文獻)設計成使歸因於下方及前外側引線中之極小生理Q波之假陽性MI偵測降至最低。

【0123】 如本文所用，術語「中風」定義為歸因於大腦血液流動中之堵塞及/或無明顯非血管原因(例如腫瘤、外傷、感染)之大腦出血之新持續性神經缺陷的快速發作。可獲得的神經成像研究將視為支持臨床印象，且視為測定是否存在與急性中風相容的明顯病變。非致命中風將歸類為缺血性、出血性或未知的。

【0124】 如本文所用，術語「需要非計劃的血管再形成之不穩定心絞痛」定義為心臟生物標記不升高及臨床表現(以下中之一者)心臟症狀持續 ≥ 10 分鐘，且在最終診斷上視為心肌缺血(殘餘心絞痛或新發作(< 2 個月)嚴重心絞痛(CCS分類嚴重程度 $\geq III$ ；根據加拿大心臟血管分級協會對心絞痛之定級)或增強心絞痛(在強度、持續時間及/或頻率上)及需要緊急血管再形成之嚴重復發性缺血：如藉由提示指數住院進行冠狀動脈血管再形成的心絞痛發作，或在出院後引起再住院(在其期間進行冠狀動脈血管再形成)的復發性心絞痛發作所定義；及以下各者中之至少一者：ECG上之新或惡化的ST或T區段變化、ST升高(在兩個解剖學上連續引線中之J點處的新ST升高，其中截止值點：在引線V2-V3中，男性為 ≥ 0.2 mV (< 40 歲之男性為 > 0.25 mV)，或女性為 ≥ 0.15 mV，及/或在其他引線中 ≥ 0.1 mV)，具有心臟成像之壓力測試中之缺血的ST降低及T-波證據，無心臟

成像之壓力測試中之缺血證據，但具有心外膜冠狀動脈動脈中 $\geq 70\%$ 病變及/或血栓的血管造影證據或初始/增加的給藥抗心絞痛療法，心外膜冠狀動脈動脈中 $\geq 70\%$ 病變及/或血栓的血管造影證據。

【0125】 如本文所用，「冠狀動脈血管再形成」定義為侵入性手術，其通常在冠狀動脈血管造影後，其中進行經皮經管腔介入、隨後支架置入、球囊血管造影或CABG以緩解阻塞的冠狀動脈。由進行所描述手術的侵入性心臟病專家(經皮經管腔介入、隨後支架置入、球囊血管造影)或胸外科醫生(CABG)來主導醫學專業人士小組。

【0126】 如本文所用，術語「非冠狀動脈血管再形成」定義為血管手術或經皮介入。血管手術定義為置放具有或不具有近端及/或遠端癒合之導管。經皮介入定義為用或不用支架術之球囊膨脹。

【0127】 如本文所用，術語「動脈粥樣硬化」發生在脂肪材料及稱為斑塊之物質在上動脈壁積累時。此使得動脈內腔變窄。

【0128】 如本文所用，術語「MACE」包含非致命心臟病發作、非致命中風及心臟血管(CV)死亡。

【0129】 應理解，各實施例可與一或多個其他實施例組合至一定程度以此類組合與實施例之描述一致。另外應理解，上文提供之實施例應理解為包括所有實施例，包括如由組合各實施例產生之此類實施例。

【0130】 本發明之其他特徵、目標及優點將自實施方式及圖式以及自申請專利範圍顯而易見。

【0131】 以下實例說明上文所描述之本發明；然而其不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

【0132】

實例

闡述以下實例以幫助理解本發明，但不意欲且不應理解為以任何方式限制其範疇。

【0133】

在預防hsCRP提高之穩定的後心肌梗塞患者中之復發性心臟血管事件中，每季皮下康納單抗的隨機、雙盲、安慰劑對照的事件驅動試驗。

此研究設計為多中心、隨機、平行組、安慰劑對照、雙盲的事件驅動試驗，該試驗提供在近期MI及發炎負荷提高(如藉由hsCRP提高所證明)之患者中，康納單抗對於心臟血管不良事件之效果的決定性證據。此研究設計為，測試用康納單抗之抗炎處理降低主要不良心臟血管事件的假設的最穩固臨床試驗設計。

【0134】

研究設計之基本原理

試驗群體. 若患者具有先前心肌梗塞病史，且儘管使用侵襲性二級預防策略但hsCRP之血液量為2 mg/L或更高，則患者入選合格。試驗將具有以下之彼等患者排除在參與外：慢性或復發性感染病史，除基細胞皮膚癌瘤以外之先前惡性疾病、疑似或已知免疫功能不全病況、肺結核或HIV相關疾病病史或具有該等疾病高風險，或正在使用其他全身性抗炎治療。

【0135】

納入標準

符合納入此研究中之條件的患者必須滿足所有以下標準：

1. 在進行任何評估之前獲得書面知情同意書。
2. 非兒童攜帶可能的男性或女性

3. 在第1次問診時，年齡 ≥ 18 歲。

4. 在隨機分組之前至少30天記錄自發MI (具有或不具有ST區段升高之證據，根據通用MI標準診斷) (Duewll P等人, Nature. 2010;464(7293):1357-61)。

- 限定MI之診斷應基於以下：與心肌缺血一致、與心臟生物標記(較佳地肌鈣蛋白)之升高高於參考上限之第99百分位相關聯的臨床症狀的病史，或不管症狀如何新病理性Q波的發展。關於詳情，參考MI之通用定義(Duewll P等人, Nature. 2010;464(7293):1357-61)。

a. 急性MI (住院記錄)：需要心臟生物標記(較佳地肌鈣蛋白)上升及/或下降之資料，其中至少一個值高於參考上限(URL)之第99百分位或高於MI診斷標準；及心肌缺血證據，如藉由以下各者中之至少一者所表明：

- i. 缺血之症狀
- ii. 指示新缺血(新ST-T變化或新LBBB)之ECG變化
- iii. 病理性Q波之發展
- iv. 新的活心肌損失或新的局部心壁運動異常之成像證據

b. 先前MI (無可用的急性事件醫院記錄)：需要以下中之任一者之資料：

- i. 病理性Q波之發展，具有或不具有症狀
- ii. 在不存在非缺血原因的情況下活心肌變薄且不能收縮之活心肌損失區域之成像證據

iii. 治癒或正治療MI之病理性發現

- 患有由PCI或CABG造成之MI的患者不符合條件

5. 在穩定(至少4個週)長期(心臟血管)藥物治療(標準護理)下，具有 ≥ 2 mg/L之hsCRP (在第2次問診之前小於60天收集，且在中央實驗室進行，其為在限定MI之後或在與限定MI分開進行之任何PCI之後28天的最小值)。

【0136】 *隨機分組*. 患者最初以1:1:1比率隨機分組為康納單抗150 mg、康納單抗300 mg或安慰劑組。在741參與者參與之後，按調節請求添加50 mg劑量，因此隨機分組比率經調整；吾人設法達成1.5:1:1:1之最終隨機分組比率。所有研究藥物劑量及安慰劑均以每三個月一次皮下投與；對於300 mg劑量，方案為前兩個劑量每兩週300 mg，隨後每三個月一次。利用集中式電腦系統，按指數心肌梗塞時間及按試驗部分(包括50 mg劑量之前與之後)分級，來進行隨機分組。

【0137】 *終點*. 一級功效終點為第一次發生非致命心肌梗塞、任何非致命中風或心臟血管死亡之時間。試驗具有兩個關鍵二級功效終點。第一個關鍵二級終點包括一級終點以及需要緊急血管再形成之不穩定心絞痛住院的部分。兩個其他預先指定二級終點為各種原因之死亡及非致命心肌梗塞、任何非致命中風或各種原因之死亡的組合。此等終點之所有部分係由終點裁定委員會裁定，其中該委員會之成員對於研究藥物分配為盲目(masked)的。

【0138】 *統計分析*. 比較在至多48個月間隔時，安慰劑與各康納單抗組之間的hsCRP及脂質量中之自基線百分比變化之分佈。對至多12個月之IL-6進行類似比較。按指數心肌梗塞時間及試驗部分分級之對數秩測試(Log-rank test)及Cox比例危險模型，用於意向治療原則(intention-to-treat principle)，分析在試驗追蹤期間出現之預先指定的一級及關鍵二級

心臟血管結果。對針對多重調整之個別劑量之顯著性進行正式評價，隨後進行封閉測試程序。基於封閉測試程序，及使用預先指定之 α 誤差配置，300 mg劑量之康納單抗之測試相對於安慰劑的一級終點之統計顯著性的雙側P值臨限值為0.01058，且其他兩個劑量之測試相對於安慰劑的雙側P值臨限值為0.02115。封閉測試程序亦規定，僅當任何給定劑量之一級終點之顯著性臨限值已滿足時，應對該劑量測試關鍵二級終點的正式顯著性。

【0139】 儘管一級分析策略係基於個別劑量組與安慰劑組之逐對比較，但亦在安慰劑之發病速率與所有遞增康納單抗劑量之發病速率之間進行比較(在趨勢分析中，使用與劑量成比例之評分0、1、3及6)，且對組合活性康納單抗處理組與安慰劑進行比較。另外，對在接受最後研究注射之後119天檢查之各患者，進行治療時分析與追蹤。此等測試之顯著性臨限值未多重調整。對於不良事件使用類似分析。所有P值均為雙側的，且所有信賴區間均在95%水準下計算。

【0140】 *患者*。試驗參與在2011年4月開始，且在2014年3月完成；最後試驗問診在2017年6月。在經受中央實驗室篩選之17,482個後梗塞患者中，10,061 (57.6%)個進行恰當隨機分組，且接受至少一個劑量之試驗藥物治療(圖3)。排除的最常見原因為hsCRP小於2 mg/L (46%之所排除受試者)、活性肺結核或肺結核風險因素(25.4%)及排除在外的伴隨病症(9.9%)。

【0141】 隨機分組參與者之平均年齡為61歲，26%為女性，且40%患有糖尿病(表1)。大部分參與者已經受先前血管再形成手術(67%經皮冠狀動脈介入，14%冠狀動脈旁路手術)。在基線處，95%服用抗血栓性療法、93%服用脂質降低療法、91%服用抗缺血劑且79%服用腎素-血管收縮

素系統之抑制劑。進入時之中值hsCRP為4.2 mg/L，且中值LDL膽固醇為82 mg/dL。

表1：試驗參與者之特徵

	康納單抗劑量(SC q 3個月)				
特徵	安慰劑 (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	所有劑量 (N=6717)
年齡(歲)，平均值(SD)	61.1 (10.0)	61.1 (10.1)	61.2 (10.0)	61.1 (10.1)	61.1 (10.1)
女性，N (%)	865 (25.9)	541 (24.9)	575 (25.2)	606 (26.8)	1722 (25.6)
目前吸菸，N (%)	765 (22.9)	531 (24.5)	534 (23.4)	536 (23.7)	1601 (23.8)
身體質量指數(kg/m ²)†	29.7 (26.6, 33.8)	29.9 (26.6, 33.9)	29.8 (26.5, 33.7)	29.8 (26.5, 33.8)	29.9 (26.6, 33.8)
高血壓，N (%)	2644 (79.1)	1751 (80.7)	1814 (79.4)	1799 (79.5)	5364 (79.9)
糖尿病，N (%)	1333 (39.9)	854 (39.4)	954 (41.8)	888 (39.2)	2696 (40.1)
限定心肌梗塞 (Qualifying myocardial infarction)，N (%)					
STEMI	1807 (54.0)	1231 (56.7)	1231 (53.9)	1213 (53.6)	3675 (54.7)
非STEMI	1132 (33.9)	710 (32.7)	781 (34.2)	761 (33.6)	2252 (33.5)
未知/缺失	405 (12.1)	229 (10.6)	272 (11.9)	289 (12.8)	790 (11.8)
PCI病史，N (%)	2192 (65.6)	1454 (67.0)	1555 (68.1)*	1509 (66.7)	4518 (67.3)
CABG病史，N (%)	469 (14.0)	302 (13.9)	324 (14.2)	316 (14.0)	942 (14.0)
充血性心臟衰竭病史， N (%)	721 (21.6)	451 (20.8)	478 (20.9)	523 (23.1)	1452 (21.6)
脂質降低療法，N (%)	3132 (93.7)	2038 (94.0)	2114 (92.7)	2113 (93.5)	6265 (93.3)
士他汀，N (%)	3045 (91.1)	1990 (91.7)	2065 (90.6)	2057 (91.1)	6112 (91.0)
腎素-血管收縮素抑制劑，N (%)	2665 (79.8)	1718(79.3)	1817(79.8)	1792(79.6)	5327(79.3)
抗缺血劑，** N (%)	3080 (92.1)	1974 (91.0)	2079 (91.2)	2058 (91.1)	6111 (91.0)
抗血栓藥/抗凝劑，N (%)	3188 (95.3)	2059 (94.9)	2157 (94.6)	2149 (95.1)	6365 (94.8)
hsCRP (mg/L)†	4.1 (2.75, 6.85)	4.25 (2.80, 7.15)	4.25 (2.85, 7.05)	4.15 (2.85, 7.15)	4.2 (2.80, 7.10)
IL-6 (ng/L)†	2.61 (1.80, 4.06)	2.53 (1.80, 4.17)	2.56 (1.74, 4.11)	2.59 (1.79, 4.08)	2.56 (1.77, 4.13)
總膽固醇(mg/dL)†	161 (137, 190)	159 (136, 189)	159 (136, 188)	161 (137, 189)	160 (136, 189)
LDL膽固醇(mg/dL)†	82.8 (64.2, 107.5)	81.2 (62.3, 106.0)	82.4 (63.4, 106.0)	83.5 (64.0, 108.0)	82.0 (63.0, 106.7)
HDL膽固醇(mg/dL)†	44.5 (37.1, 52.6)	43.7 (37.0, 52.2)	43.7 (36.3, 52.0)*	44.0 (36.7, 53.0)	43.7 (36.7, 52.2)*

甘油三酯 (mg/dL)†	139 (100, 194)	140 (102, 198)	139 (101, 196)	138 (103, 194)	139 (102, 196)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)†	79.0 (65.0, 93.0)	79.0 (64.0, 92.0)	79.0 (64.5, 93.0)	78.0 (64.0, 93.0)	78.5 (64.0, 93.0)
追蹤丟失，N (%)	9 (0.27)	9 (0.41)	5 (0.22)	4 (0.18)	18 (0.27)

SC=皮下；SD=標準差；STEMI=ST升高心肌梗塞；PCI=經皮冠狀動脈介入術；CABG=冠狀動脈旁路移植手術；hsCRP=高敏感性C反應蛋白；IL-6=介白素6；HDL=高密度脂蛋白膽固醇；LDL=低密度脂蛋白膽固醇；eGFR=估計的腎小球濾過率；* 康納單抗與安慰劑之比較，P值<0.05。

** β封端劑、硝酸酯或鈣通道封端劑

† 呈現所有量測血漿變數及身體質量指數之中值(IQR) 值

【0142】 對於發炎生物標記及脂質量之效果.在48個月，相較於安慰劑，康納單抗50 mg、150 mg及300 mg組中之hsCRP分別降低了26%、37%及41%(在康納單抗上之中值百分比變化與安慰劑上之中值百分比變化之比較中，所有P值<0.001) (圖1、圖4及表2-6)。IL-6 (至多12個月所量測)觀測到類似效果。相比之下，康納單抗使用未引起LDL膽固醇或HDL膽固醇之減少，且引起甘油三酯4至5%中值增加。

表2.用康納單抗處理3個月，對於hsCRP、IL-6及脂質量之效果。P值反映自基線之變化。

	康納單抗劑量(SC q 3個月)				
生物標記	安慰劑	50mg	150mg	300mg	所有劑量
hsCRP (mg/L) 基線中值	4.05	4.05	4.15	4.05	4.10
3個月中值	3.50	2.20	1.8	1.30	1.80
中值變化，%	-13.8	-45.1	-57.6	-66.7	-56.8
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
IL-6 (ng/L) 基線中值	2.58	2.53	2.54	2.56	2.55
3個月中值	2.60	1.98	1.64	1.43	1.64

中值變化，%	0.00	-24.7	-36.4	-43.3	-35.3
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) 基線中值	82.8	81.2	82.0	83.1	82.0
3個月中值	82.0	82.4	84.0	83.1	83.1
中值變化，%	0.00	1.4	1.1	1.9	1.5
P值		0.002	0.015	0.001	<0.001
HDLC (mg/dL) 基線中值	44.5	43.7	43.7	44.0	44.0
3個月中值	44.9	44.9	45.2	46.0	45.2
中值變化，%	0.00	2.9	3.7	3.8	3.5
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) 基線中值	138.9	140.7	138.1	137.5	138.9
3個月中值	138.9	148.7	143.9	145.1	146.0
中值變化，%	-0.7	4.5	4.7	5.4	4.8
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

LDLC=低密度脂蛋白(LDL)膽固醇，HDLC=高密度脂蛋白(HDL)膽固醇，TG=甘油三酯，IL-6=介白素-6，SC=皮下，q=每季

表3.用康納單抗處理12個月，對於hsCRP、IL-6及脂質量之效果。P值反映自基線之變化。

	康納單抗劑量(SC q 3個月)				
生物標記	安慰劑	50mg	150mg	300mg	所有劑量
hsCRP (mg/L) 基線中值	4.00	4.10	4.05	4.05	4.05
12個月中值	3.40	2.30	1.80	1.50	1.80
中值變化，%	-14.6	-45.3	-55.6	-61.0	-54.5
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
IL-6 (ng/L) 基線中值	2.57	2.52	2.50	2.52	2.52
12個月中值	2.63	2.03	1.71	1.60	1.75
中值變化，%	3.52	-19.5	-33.8	-37.7	-31.1
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) 基線中值	83.0	80.4	82.0	83.1	82.0
12個月中值	82.4	84.0	82.4	84.0	83.5
中值變化，%	0.00	1.53	0.81	0.00	0.88

P值		0.04	0.22	0.64	0.11
HDLC (mg/dL) 基線中值	44.1	44.0	43.8	44.0	44.0
12個月中值	44.5	44.5	44.9	45.0	44.9
中值變化，%	0.00	1.06	2.67	2.75	2.22
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) 基線中值	138.9	139.8	138.9	138.1	138.9
12個月中值	137.2	146.9	144.6	147.8	146.9
中值變化，%	-1.0	4.0	5.7	4.7	4.7
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

LDLC = 低密度脂蛋白(LDL) 膽固醇，HDLC = 高密度脂蛋白(HDL) 膽固醇，TG = 甘油三酯，IL-6 = 介白素-6，SC = 皮下，q = 每季

表4. 用康納單抗處理24個月，對於hsCRP及脂質量之效果。P值反映自基線之變化。

	康納單抗劑量(SC q 3個月)				
生物標記	安慰劑	50mg	150mg	300mg	所有劑量
hsCRP (mg/L) 基線中值	3.95	4.00	4.00	4.00	4.00
24個月中值	3.40	2.30	1.80	1.60	1.90
中值變化，%	-17.9	-43.2	-53.6	-58.1	-52.5
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) 基線中值	83.0	80.8	82.0	82.4	82.0
24個月中值	83.0	84.0	84.3	83.0	85.9
中值變化，%	0.0	2.2	2.1	1.5	1.9
P值		0.014	0.14	0.30	0.01
HDLC (mg/dL) 基線中值	44.1	44.0	44.0	44.0	44.0
24個月中值	44.0	44.1	44.9	45.2	44.9
中值變化，%	0.00	0.76	1.92	2.45	1.90
P值		0.07	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) 基線中值	138.9	139.8	138.9	138.1	138.9
24個月中值	135.9	142.5	146.0	145.9	145.1
中值變化，%	-2.0	2.9	5.3	4.9	4.6
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

LDLC=低密度脂蛋白(LDL)膽固醇，HDLC=高密度脂蛋白(HDL)膽固醇，TG=甘油三酯，SC=皮下，q=每季

表5.用康納單抗處理36個月，對於hsCRP及脂質量之效果。P值反映自基線之變化。

生物標記	康納單抗劑量(SC q 3個月)				
	安慰劑	50mg	150mg	300mg	所有劑量
hsCRP (mg/L) 基線中值	4.05	4.10	4.10	4.10	4.10
36個月中值	3.50	2.40	2.00	1.70	2.00
中值變化，%	-17.1	-41.4	-52.6	-58.3	-51.5
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) 基線中值	83.1	80.8	82.0	82.4	81.6
36個月中值	82.8	83.1	84.0	83.5	83.9
中值變化，%	-0.5	3.1	3.3	1.2	2.5
P值		0.002	<0.001	0.04	<0.001
HDLC (mg/dL) 基線中值	44.1	44.0	43.7	44.0	44.0
36個月中值	44.0	44.0	44.5	45.0	44.5
中值變化，%	-1.4	0.00	1.6	2.1	1.3
P值		0.01	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) 基線中值	138.9	140.7	139.8	138.1	139.4
36個月中值	134.5	142.2	146.9	144.2	144.9
中值變化，%	-0.6	2.4	4.5	6.2	3.9
P值		0.01	<0.001	<0.001	<0.001

LDLC=低密度脂蛋白(LDL)膽固醇，HDLC=高密度脂蛋白(HDL)膽固醇，TG=甘油三酯，SC=皮下，q=每季

表6.用康納單抗處理48個月，對於hsCRP及脂質量之效果。P值反映自基線之變化。

生物標記	康納單抗劑量(SC q 3個月)				
	安慰劑	50mg	150mg	300mg	所有劑量
hsCRP (mg/L) 基線中值	4.15	4.20	4.35	4.30	4.30

48個月中值	3.60	2.50	1.90	1.90	2.10
中值變化，%	-17.0	-44.4	-56.3	-57.1	-52.9
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDLC (mg/dL) 基線中值	85.1	84.7	82.4	86.0	84.7
48個月中值	82.4	84.0	84.7	85.0	84.3
中值變化，%	-1.4	0.0	1.69	-2.8	0.0
P值		0.19	0.004	0.67	0.045
HDLC (mg/dL) 基線中值	44.1	44.5	43.7	44.1	44.1
48個月中值	43.7	44.5	44.0	44.9	44.1
中值變化，%	-2.25	0.00	0.00	0.00	0.00
P值		0.007	<0.001	<0.001	<0.001
TG (mg/dL) 基線中值	141.6	138.0	140.7	138.1	138.9
48個月中值	138.9	139.8	152.2	138.9	144.2
中值變化，%	-3.2	1.7	7.5	2.3	3.8
P值		0.026	<0.001	0.020	<0.001

LDLC = 低密度脂蛋白(LDL) 膽固醇，HDLC = 高密度脂蛋白(HDL) 膽固醇，TG = 甘油三酯，SC = 皮下，q = 每季

【0143】 追蹤及對於臨床終點之效果。 至追蹤結束，相較於組合康納單抗組中18.7%之患者，安慰劑組中18.1%之患者已停止研究藥物(圖3)。在3.7年之中位追蹤，安慰劑、50 mg、150 mg及300 mg組中之一級終點(其包括非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡)之發病率分別為4.50、4.11、3.86及3.90/100人年(表7)。

表7. 主要臨床結果之發病率(每100人年)及危險比以及所有原因之死亡

臨床結果	安 慰 劑 (N=3344)	康納單抗劑量(SC q 3個月)				所 有 劑 量 之 趨 勢之p值
		50mg (N=2170)	150mg (N=2284)	300mg (N=2263)	所有劑量 (N=6717)	
一級終點*						
發 病 率 ， (N)	4.50 (535)	4.11 (313)	3.86 (320)	3.90 (322)	3.95 (955)	0.020
危險比	1.00	0.93	0.85	0.86	0.88	

95% CI	(參 考 (referent))	0.80-1.07	0.74-0.98	0.75-0.99	0.79- 0.97	
P	(參考)	0.30†	0.021 [#]	0.031†	0.015	
關鍵二級心臟血管終點**						
發 病 率 ， (N)	5.13 (601)	4.56 (344)	4.29 (352)	4.25 (348)	4.36 (1044)	0.003
危險比	1.00	0.90	0.83	0.83	0.85	
95% CI	(參考)	0.78-1.03	0.73-0.95	0.72-0.94	0.77- 0.94	
P	(參考)	0.12 ^{\$}	0.005 [#]	0.004 ^{\$}	0.001	
心肌梗塞、中風 或任何原因之死亡						
發 病 率 ， (N)	5.56 (661)	5.17 (394)	4.77 (395)	4.88 (403)	4.93 (1192)	0.015
危險比	1.00	0.94	0.85	0.87	0.89	
95%CI	(參考)	0.83-1.07	0.75-0.96	0.77-0.99	0.81- 0.97	
P	(參考)	0.35	0.010	0.030	0.013	
心肌梗塞						
發 病 率 ， (N)	2.43 (292)	2.20 (169)	1.90 (159)	2.09 (174)	2.06 (502)	0.028
危險比	1.00	0.94	0.76	0.84	0.84	
95% CI	(參考)	0.78-1.15	0.62-0.92	0.70-1.02	0.73- 0.97	
P	(參考)	0.56	0.005	0.074	0.020	
需要緊急血管再 形成之不穩定心 絞痛住院						
發 病 率 ， (N)	0.69 (85)	0.48 (38)	0.44 (38)	0.40 (34)	0.44 (110)	0.005
危險比	1.00	0.70	0.64	0.58	0.64	
95% CI	(參考)	0.47-1.03	0.44-0.94	0.39-0.86	0.48- 0.85	
P	(參考)	0.071	0.021	0.006	0.002	
任何冠狀動脈血 管再形成						
發 病 率 ， (N)	3.61 (421)	2.53 (191)	2.49 (205)	2.56 (209)	2.53 (605)	<0.001
危險比	1.00	0.72	0.68	0.70	0.70	

95% CI	(參考)	0.60-0.86	0.58-0.81	0.59-0.83	0.62-0.79	
P	(參考)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
任何中風						
發 病 率 ， (N)	0.74 (92)	0.73 (58)	0.74 (63)	0.60 (51)	0.69 (172)	0.17
危險比	1.00	1.01	0.98	0.80	0.93	
95% CI	(參考)	0.72-1.41	0.71-1.35	0.57-1.13	0.72-1.20	
P	(參考)	0.95	0.91	0.20	0.58	
心臟血管死亡(確認的)						
發 病 率 ， (N)	1.44 (182)	1.18 (94)	1.26 (110)	1.33 (115)	1.26 (319)	0.76
危險比	1.00	0.80	0.88	0.93	0.87	
95%CI	(參考)	0.62-1.03	0.70-1.12	0.74-1.18	0.73-1.05	
P	(參考)	0.083	0.30	0.55	0.15	
心臟血管死亡(或未知原因之死亡)						
發 病 率 ， (N)	1.86 (235)	1.71 (137)	1.65 (144)	1.74 (151)	1.70 (432)	0.62
危險比	1.00	0.89	0.90	0.94	0.92	
95% CI	(參考)	0.72-1.11	0.73-1.10	0.77-1.16	0.78-1.07	
P	(參考)	0.30	0.30	0.59	0.28	
非心臟血管死亡(確認的)						
發 病 率 ， (N)	1.11 (140)	1.14 (91)	1.08 (94)	1.02 (88)	1.08 (273)	0.45
危險比	1.00	1.02	0.97	0.92	0.97	
95%CI	(參考)	0.78-1.34	0.74-1.26	0.70-1.20	0.79-1.19	
P	(參考)	0.87	0.81	0.54	0.79	
總死亡						
發 病 率 ， (N)	2.97 (375)	2.85 (228)	2.73 (238)	2.76 (239)	2.78 (705)	0.39
危險比	1.00	0.94	0.92	0.94	0.94	
95% CI	(參考)	0.80-1.11	0.78-1.09	0.80-1.10	0.83-1.06	
P	(參考)	0.48	0.33	0.42	0.31	

趨勢的P值、所有劑量之組合相較於安慰劑的P值及除關鍵二級心臟血管終點以外之所有二級終點的P值未曾多重調整。

*一級終點=非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡。

**關鍵二級心臟血管終點=非致命心肌梗塞、非致命中風、需要非計劃的血管再形成之不穩定心絞痛住院或心臟血管死亡

[#]根據預先指定封閉測試，相較於安慰劑、多重調整且考慮兩個功效中期分析，統計學上顯著。150 mg劑量之一級終點之臨限值P值為0.02115。150 mg劑量之關鍵二級心臟血管終點之臨限值P值為0.00529。

[†]基於預定封閉測試程序，相較於安慰劑統計學上不顯著。50 mg劑量之一級終點之臨限值P值為0.02115。300 mg劑量之一級終點之臨限值P值為0.01058。

[§]探索性分析。

【0144】相較於安慰劑，在康納單抗50 mg劑量組中，未觀測到一級終點之顯著效果(危險比[HR] 0.93，P=0.30) (圖2A)。相比之下，在康納單抗150 mg劑量組中，觀測到一級終點之統計學上顯著效果(HR 0.85，P=0.02075，臨限值P值0.02115) (圖2B)。在康納單抗300 mg劑量組中，危險比類似，但P值並不滿足預定顯著性臨限值(HR 0.86，P=0.0314，臨限值P值0.01058) (圖2C)。活性劑量組相較於安慰劑之趨勢的P值為0.020，且所有劑量組合相對於安慰劑之比較的P值為0.015 (兩個結果均不針對多重測試進行調整)。另外，相較於總體治療群體，展示在用康納單抗處理3個月之後其hsCRP量降低較高之患者子組，展示統計學上顯著較高的MACE風險降低。基於假設指數存活分佈之因果推斷分析，基於500個自助重抽樣本之估計，分別接受150 mg及300 mg康納單抗、反

應具有其hsCRP量降低至<1.8 mg/L的患者，分別展示24%及22%的MACE相對風險降低(表8)。基於假設指數存活分佈之因果推斷分析，基於500個自助重抽樣本之估計，分別接受150 mg及300 mg康納單抗、反應具有其hsCRP量降低至<1.5 mg/L的患者，分別展示26%及27%的MACE相對風險降低(表8)。

表8. 針對MACE之風險的三個月時hsCRP反應分析

處理策略	總群體之%	相對於安慰劑之危險比(95% CI)	NNT 2年	NNT 3.8年
所有患者				
組合之康納單抗150/300 mg	100%	0.85 (0.76, 0.96)	80	47
康納單抗300 mg	100%	0.86 (0.75, 0.99)	83	49
康納單抗150 mg	100%	0.85 (0.74, 0.98)	78	46
3個月hsCRP無反應(≥1.8 mg/L)*				
組合之康納單抗150/300 mg	45%	0.91 (0.79, 1.03)	98	63
康納單抗300 mg	38%	0.94 (0.78, 1.11)	96	56
康納單抗150 mg	51%	0.88 (0.75, 1.03)	83	51
3個月hsCRP反應(<1.8 mg/L)*				
組合之康納單抗150/300 mg	55%	0.77 (0.68, 0.89)	52	31
康納單抗300 mg	62%	0.78 (0.66, 0.92)	53	32
康納單抗150 mg	49%	0.76 (0.64, 0.91)	50	30
3個月hsCRP反應(<1.5 mg/L)*				
組合之康納單抗150/300 mg	49%	0.73 (0.65, 0.85)	45	26
康納單抗300 mg	55%	0.73 (0.61, 0.88)	44	26
康納單抗150 mg	43%	0.74 (0.59, 0.90)	45	27

NNT：排除第一次給藥，需要治療以預防一個MACE事件的數目

* 基於假設指數存活分佈之因果推斷分析，基於500個自助重抽樣本之估計

【0145】對於關鍵二級心臟血管終點(其包括一級終點加需要緊急血管再形成之不穩定心絞痛住院的部分)，安慰劑、50 mg、150 mg及300

mg組中之發病率分別為5.13、4.56、4.29及4.25/100人年(表7)。對於康納單抗150 mg劑量(對於其，P值滿足一級終點之顯著性臨限值)，二級心臟血管終點之危險比為0.83 ($P=0.00525$ ，臨限值P值0.00529) (圖2D)。根據封閉測試程序，不對50 mg及300 mg劑量進行預定二級終點之正式顯著性測試。此等劑量之危險比分別為0.90及0.83 (圖5及6)。活性劑量組相較於安慰劑之趨勢的P值為0.003，且所有劑量組合相對於安慰劑之比較的P值為0.001 (兩個結果均不針對多重測試進行調整)。

【0146】 額外二級終點及一級與二級終點之部分的分析未針對多重測試進行調整(表7)。在以下中看到標稱顯著降低：150 mg劑量之康納單抗之心肌梗塞；150 mg及300 mg劑量之需要緊急血管再形成之不穩定心絞痛住院；及所有三個劑量之任何冠狀動脈血管再形成。在所有康納單抗劑量與安慰劑之比較中，各種原因之死亡為中性的(HR 0.94，95%CI 0.83-1.06， $P=0.31$)。在一級終點之治療分析中，安慰劑、50 mg、150 mg及300 mg組中觀測到之危險比為1.0、0.90、0.83及0.79 (所有組之P趨勢=0.003)。在關鍵二級心臟血管終點之相當分析中，對應危險比為1.0、0.88、0.80及0.77 (所有組之P趨勢<0.001)。

【0147】 不良事件及其他臨床結果. 在分配至康納單抗組中之彼等患者中嗜中性白血球減少症更常見，且當三個康納單抗組進行合併並與安慰劑比較時，歸因於感染或敗血症的致命事件在統計學上顯著增加(發病率0.31與0.18/100人年， $P=0.023$) (表9)。屈服於感染之參與者傾向於大齡且更可能患有糖尿病。在試驗中以康納單抗及安慰劑組中類似之比率出現六例確認肺結核病例(0.06%)；在印度中出現五個病例及在臺灣中出現一個病例。

【0148】 在分配至康納單抗組中之彼等患者中，血小板減少症更常見，但在出血上未觀測到差異。未觀測到注射位點反應增加。與已知的IL-1 β 抑制之效果一致，康納單抗引起關節炎、痛風及骨關節炎報導之顯著降低(表9)。利用康納單抗，癌症死亡亦顯著降低。

表9. 按研究組之分級之發病率(每100人年)，嚴重不良事件之數目(N)及所選擇治療安全性實驗室資料(%，N)。

	康納單抗劑量(SC q 3個月)						
不良事件或實驗室參數	安慰劑 n=3344	50mg N=2170	150mg N=2284	300mg N=2263	所有劑量 N=6717	所有劑量相對於安慰劑之趨勢之P值	組合劑量組相對於安慰劑之P值
任何SAE	12.0 (1202)	11.4 (741)	11.7 (812)	12.3 (836)	11.8 (2389)	0.43	0.79
任何SAE感染	2.86 (342)	3.03 (230)	3.13 (258)	3.25 (265)	3.14 (753)	0.12	0.14
蜂窩組織炎	0.24 (30)	0.24 (19)	0.37 (32)	0.41 (35)	0.34 (86)	0.0213	0.09
肺炎	0.90 (112)	0.94 (74)	0.94 (80)	0.99 (84)	0.95 (238)	0.56	0.62
泌尿道	0.22 (27)	0.18 (14)	0.24 (21)	0.20 (17)	0.21 (52)	0.84	0.87
機會性感染+	0.18 (23)	0.16 (13)	0.15 (13)	0.20 (17)	0.17 (43)	0.97	0.78
偽膜性結腸炎	0.03 (4)	0.13 (10)	0.05 (4)	0.12 (10)	0.10 (24)	0.13	0.0302
致命感染/敗血症	0.18 (23)	0.31 (25)	0.28 (24)	0.34 (29)	0.31 (78)	0.09	0.0228
任何惡性疾病++	1.88 (231)	1.85 (144)	1.69 (143)	1.72 (144)	1.75 (431)	0.31	0.38
致命惡性疾病++	0.64 (81)	0.55 (44)	0.50 (44)	0.31 (27)	0.45 (115)	0.0007	0.016
其他不良事件							
注射位點反應+	0.23 (29)	0.27 (21)	0.28 (24)	0.30 (26)	0.28 (71)	0.49	0.36
關節炎	3.32 (385)	2.15 (164)	2.17 (180)	2.47 (201)	2.26 (545)	0.0020	<0.0001
骨關節炎	1.67 (202)	1.21 (94)	1.12 (95)	1.30 (109)	1.21 (298)	0.0393	0.0005
痛風	0.80 (99)	0.43 (34)	0.35 (30)	0.37 (32)	0.38 (96)	<0.0001	<0.0001

藥物誘導的肝損傷(SAE)+	0.18 (23)	0.15 (12)	0.13 (11)	0.05 (4)	0.11 (27)	0.0039	0.0541
白血球減少症	0.24 (30)	0.30 (24)	0.37 (32)	0.52 (44)	0.40 (100)	0.002	0.013
嗜中性白血球減少症	0.06 (7)	0.05 (4)	0.07 (6)	0.18 (15)	0.10 (25)	0.014	0.17
任何出血	4.01 (462)	3.33 (249)	4.15 (327)	3.82 (301)	3.78 (877)	0.94	0.31
血小板減少症	0.43 (53)	0.56 (44)	0.54 (46)	0.71 (60)	0.60 (150)	0.022	0.031
肝變數**							
ALT > 3×正常%，(N)	1.4 (46)	1.9 (42)	1.9 (44)	2.0 (45)	2.0 (131)	0.19	0.058
AST > 3×正常%，(N)	1.1 (36)	1.5 (32)	1.5 (35)	1.5 (34)	1.5 (101)	0.30	0.11
ALP > 3×正常%，(N)	0.4 (15)	0.5 (11)	0.4 (10)	0.5 (12)	0.5 (33)	0.67	0.82
膽紅素 > 2×正常%，(N)	0.8 (26)	1.0 (21)	0.7 (15)	0.7 (15)	0.8 (51)	0.34	0.83

資料展示為不良事件之發病率/100人年(與具有事件之患者的數目)，及對於肝變數，展示為具有病狀之患者的百分比(與患者的數目)，以便於比較組之間的比率。

所有不良事件類別係基於標準調節活性醫學詞典(*Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*)，版本20.0，查詢或分類層級，除另外指示之彼等外。

SAE=嚴重不良事件；ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；ALP=鹼性磷酸酶

+ 特別受關注之不良事件之發起人分類

++ 包括由癌症終點裁定委員會(*Cancer Endpoint Adjudication Committee*)裁定之惡性疾病

**肝變數-具有病狀之患者百分比(數目)

【0149】 CANTOS設計成直接測試動脈粥樣硬化血栓形成之發炎假

設。在此試驗中，在具有先前心肌梗塞病史之患者中，hsCRP量及IL-6量顯著地由康納單抗降低，其中脂質量未降低。儘管相較於安慰劑，50 mg劑量之康納單抗對於一級心臟血管終點不具有統計學上顯著效果，但150 mg劑量組中之參與者經歷一級終點之相對危險降低15%(自4.50降低至3.86事件/100人-年)及關鍵二級心臟血管終點之相對危險降低17%(自5.13降低至4.29事件/100人-年)。此二終點之P值符合統計顯著性之預先指定之多重調整的臨限值。儘管300 mg劑量組之危險降低類似於150 mg劑量組之危險降低，但此組不符合統計顯著性之預定臨限值。然而，所有康納單抗劑量之合併分析(pooled analysis)及趨勢分析兩者表明康納單抗對於心臟血管結果的有益效果。特定靶向IL-1 β 作為二級預防動脈粥樣硬化事件之基於細胞介素之療法依賴幾個觀測。促炎性細胞介素IL-1 β 在動脈粥樣硬化血栓性斑塊發展中起多重作用，包括誘導促凝劑(procoagulant)活性，促進單核球及白血球黏附於血管內皮細胞，及血管平滑肌細胞生長(Dinarello CA等人, Nat Rev Drug Discov. 2012;11(8):633-52；Dinarello CA. Blood. 2011;117(14):3720-32；Libby P等人, Am J Pathol. 1986;124(2):179-85)。在小鼠中，IL-1 β 之缺乏降低病變形成；而在膽固醇餵養豬中，暴露於外源性IL-1 β 增加內膜中膜增厚(intimal medial thickening)(Kirii H等人, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(4):656-60；Shimokawa H等人, J Clin Invest. 1996;97(3):769-76)。Nod樣受體蛋白3(NLRP3)發炎體(inflammasome)活化IL-1 β ，為一種由膽固醇晶體、嗜中性白血球胞外阱、局部低氧及動脈粥樣硬化易發性血流(atheroprone flow)促進的過程(Duewell P等人, Nature. 2010;464(7293):1357-61；Rajamaki K等人, PLoS One. 2010;5(7):e11765；Xiao H等人, Circulation. 2013;128

(6):632-42 ; Folco EJ等人, *Circ Res.* 2014;115(10):875-83)。此IL-1 β 之活化刺激下游IL-6受體信號傳導路徑，由孟德爾(Mendelian)隨機化研究暗指為動脈粥樣硬化血栓形成之可能因果路徑(Hingorani AD等人, *Lancet.* 2012;379(9822): 1214-24 ; Sarwar N等人, *Lancet.* 2012;379 (9822): 1205-13)。最近，連體(parabiotic)小鼠研究(Sager HB等人, *Circulation.* 2015;132(20):1880-90)及純系造血研究(Fuster JJ等人, *Science.* 2017;355(6327):842-7 ; Jaiswal S等人, *N Engl J Med.* 2017;377 (2):111-21)已涉及IL-1 β 於骨髓活化加速動脈粥樣硬化之過程。此外，影響IL-1 β 之特定發炎體基因模組之表現與老年人之總死亡率(all-cause mortality)及動脈粥樣硬化增加相關(Furman D等人, *Nat Med.* 2017;23(2): 174-84)。

【0150】 儘管CANTOS中之患者一般具有良好控制的LDL膽固醇量，但安慰劑事件比率很高，其中在五年時，累積發病率高於20%。因此，吾人之資料證實，具有殘餘發炎風險(如藉由基線hsCRP大於2 mg/L所評估)之士他汀處理患者，具有至少與具有歸因於LDL膽固醇之殘餘風險之士他汀處理患者一樣高(若不是，則更高)的將來事件比率。此等兩個患者組可不同，且可需要個性化方法來治療(Ridker PM. *Eur Heart J.* 2016;37(22):1720-2)。儘管未出現膽固醇量降低的事實，康納單抗(每3個月給予)對於心臟血管事件之效果的量值，與同靶向PCSK9之單株抗體(每2至4週給予)相關之彼量值相當(Sabatine MS等人, *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22 ; Ridker PM等人, *N Engl J Med.* 2017;376(16):1527-39)。然而，IL-1 β 之抑制僅僅為僅表示許多可能抗炎路徑中之一者的針對性(focused)介入，該等可能抗炎路徑可用作動脈粥樣硬化之靶標(Morton AC等人, *Eur Heart J.* 2015;36(6):377-84 ; Van

Tassell BW等人, *Circulation*. 2013;128(17):1910-23 ; Ridker PM等人, *Eur Heart J*. 2014;35(27):1782-91)。在康納單抗之情況下，吾人觀測到致命感染及敗血症統計學上顯著增加，以及血小板計數降低，其中出血未增加。相比之下，在分配至康納單抗組中之彼等患者中，癌症死亡顯著降低，該結果與關於IL-1對於某一腫瘤(尤其肺癌)之進展及侵襲性的實驗資料一致(Ridker PM等人, *Lancet*. 2017;390(10105):1833-42 ; Apte RN等人, *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25(3):387-408 ; Grivennikov SI等人, *Lancet* 2000;355:735-740)。在各種原因之死亡上，處理組之間無顯著差異。注意到無顯著的肝毒性。所觀測到之康納單抗對於關節炎、痛風及骨關節炎之有利效果，與此等病症中之IL-1及IL-6路徑的良好描述效果一致。總之，在CANTOS中，將具有先前心肌梗塞病史且hsCRP量為2 mg/L或更高之患者，隨機分組至三個劑量之康納單抗或安慰劑組中之一者中。康納單抗顯著地降低hsCRP量而不降低LDL膽固醇、HDL膽固醇及甘油三酯，且150 mg劑量顯著地降低復發性心臟血管事件之發病率同時具有可接受量的副作用。

【0151】

高反應分析

自隨機分組時之康納單抗及安慰劑組中之所有試驗參與者，及3個月(恰好在重複康納單抗(或安慰劑)注射之前)時之9,534參與者(94.8%)，獲得血液樣本。在中央實驗室中，所有基線及3個月樣本進行hsCRP及脂質量分析。

【0152】 對於高反應分析，首先確認康納單抗對於將來心臟血管事件比率之總體效果是否由常見基線臨床特徵修改，該等常見基線臨床特徵

包括年齡、性別、糖尿病、吸菸情況、身體質量指數、hsCRP或脂質量。根據在3個月時之hsCRP量是小於還是等於或大於2 mg/L (hsCRP之常用臨床割點)，將分配至康納單抗組中之試驗參與者分成兩個組。使用卡方測試(Chi-square test)來評估此等兩個組之間的類別變數的顯著差異，且使用威爾科克森秩和測試(Wilcoxon rank sum test)來評估此等兩個組之間的連續變數的顯著差異。

【0153】基於預先指定之每個方案，使用按指數心肌梗塞時間及試驗部分分級之Cox比例危險模型，來估計相較於分配安慰劑之彼等組，此等兩個組中之主要不良心臟血管事件的相對危險。類似分析比較心臟血管死亡及各種原因之死亡以及主要不良效果(諸如感染)的結果。為了解決混淆問題，使用多變數建模來針對已知少量地影響hsCRP之基線特徵進行調整，該等基線特徵包括年齡、性別、吸菸情況、高血壓、糖尿病及身體質量指數。多變數模型另外針對基線hsCRP及LDL-C進行調整。作為確保此方法之有效性之內部檢查，重複以上過程，或者根據以下來分割組：根據在3個月時之hsCRP量是小於還是等於或大於研究治療中位值1.8 mg/L；基於3個月時之處理時hsCRP (而不是中值)之三分位；基於3個月時之hsCRP降低達成大於或小於50%；及基於hsCRP降低達成大於或小於百分比中值。在個別康納單抗劑量下進行類似分析，以基於此消除混淆可能。

【0154】在所有情況下，比較治療康納單抗組與安慰劑之不同，使用Cox比例危險模型來估計危險比(HR)。計算所有此等三個組之趨勢測試之P值，該三個組評分爲0、1或2。構築卡本-麥爾曲線(Kaplan-Meier curve)，以視覺評價組之間的任何差異。作為評價處理組中之可能差異之替代方法，進行因果推斷分析，其比較個別康納單抗處理之參與者的可能

結果，該等參與者已用安慰劑反事實地處理。在個別康納單抗劑量下再次進行此後者分析，以基於此消除混淆可能。為了提供臨床功效之總體評估，在五年內，包括心肌梗塞、中風、冠狀動脈血管再形成或任何原因之死亡之終點所需要處理的數目(number needed to treat; NNT)，基於卡本-麥爾風險估計，計算為康納單抗與安慰劑處理患者之間的風險的絕對差異的倒數。整體及分開地計算達成或並未達成hsCRP量低於2 mg/L之組的估計值。

【0155】 所有P值均為雙側的，且所有信賴區間在95%水準下計算。在ClinicalTrial.gov, NCT01327846記錄試驗。

【0156】 首先闡述CANTOS群體之任何基線臨床特徵是否可能已修改康納單抗對於臨床結果的效果。然而，對於一級及二級心臟血管終點兩者，所有主要臨床子組均自康納單抗獲益(圖7)。在LDLC量高於及低於80 mg/dL (2.06 mmol/L) (進入研究時之近似試驗中值量)之彼等患者中，康納單抗具有類似功效(圖7)。

【0157】 為了開始評價治療hsCRP量是否可預測使用康納單抗的臨床結果，檢查達成較低量之彼等患者是如何區別於並未達成較低量之彼等患者的。表10展示安慰劑組及組合康納單抗組中之研究群體之基線特徵，根據當在3個月(在接受下一劑量之前)量測時，治療hsCRP量是低於還是處於或高於2 mg/L。如所預料，在隨後3月量達成低於2 mg/L之參與者中，相較於並未達成之彼等參與者，在基線處的hsCRP量更低。治療hsCRP量達成低於2 mg/L之個體的比例，在安慰劑及康納單抗50 mg、150 mg及300 mg組中分別為22%、44%、55%及65%($P < 0.0001$)。

表10. 安慰劑組及康納單抗組中之CANTOS群體之基線臨床特徵，根據所

達成之hsCRP濃度高於或低於中值3個月治療值2.0 mg/L。所展示資料為連續變數之中值(四分位數範圍)及類別變數之N (百分比)。

	安慰劑 (N=3182)	康納單抗， 3個月治療hsCRP ≥ 2.0 mg/L (N=2868)	康納單抗， 3個月治療hsCRP < 2.0 mg/L (N=3484)
年齡(歲(yr))	61.0(54.0,68.0)	61.0(55.0,68.0)	61.0(54.0,68.0)
女性	817(25.7)	753(26.3)	864(24.8)
目前吸菸	722(22.7)	795(27.7)	717(20.6)
身體質量指數(kg/m ²)	29.7(26.6,33.9)	30.5(27.0,34.7)	29.6(26.4,33.1)
腰圍(cm)	104.0(96.0,114.3)	106.0(97.0,116.8)	103.0(95.0,112.0)
高血壓	2514(79.0)	2328(81.2)	2747(78.8)
糖尿病	1265(39.8)	1229(42.9)	1307(37.5)
限定心肌梗塞			
STEMI	1714(53.9)	1531(53.4)	1960(56.3)
非STEMI	1076(33.8)	983(34.3)	1143(32.8)
未知/缺失	392(12.3)	354(12.3)	381(10.9)
PCI病史	2099(66.0)	1920(67.0)	2375(68.2)
CABG病史	453(14.2)	436(15.2)	458(13.2)
充血性心臟衰竭病史	684(21.5)	662(23.1)	699(20.1)
脂質降低療法	2980(93.7)	2647(92.5)	3284(94.3)
腎素-血管收縮素抑制劑	2527(79.6)	2263(79.2)	2787(80.2)
抗缺血劑*	2929(92.0)	2624(91.7)	3172(91.1)
hsCRP (mg/L)	4.10(2.75,6.85)	5.55(3.60,9.25)	3.40(2.45,5.20)
介白素-6(ng/L)	2.59(1.79,4.03)	3.02(2.02,4.86)	2.27(1.59,3.43)
總膽固醇(mg/dL)	160.5(137.0,189.0)	162.0(137.3,191.0)	157.8(135.0,186.0)
LDL膽固醇(mg/dL)	82.8(64.6,107.1)	83.5(65.0,109.0)	81.2(62.3,104.9)
HDL膽固醇(mg/dL)	44.5(37.1,52.6)	43.0(36.0,52.0)	44.1(37.1,53.0)
甘油三酯(mg/dL)	139.1(100.1,195.0)	141.7(103.6,201.9)	136.4(101.0,190.0)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	79.0(65.0,93.0)	79.0(64.0,93.0)	78.0(65.0,92.0)
隨機分組至康納單抗50 mg組		1155 (40.3)	905(26.0)
隨機分組至康納單抗150 mg組		977(34.1)	1186(34.0)
隨機分組至康納單抗300 mg組		736(25.7)	1393(40.0)

*抗缺血劑定義為β封端劑、硝酸酯或鈣通道封端劑。

Yr=歲，STEMI=ST區段升高心肌梗塞，PCI=經皮冠狀動脈介入術，CABG=冠狀動脈動脈旁路移植，eGFR=估計之腎小球濾過率

【0158】 在單變數分析中，利用康納單抗之hsCRP之降低的量值，直接與同康納單抗處理相關聯之臨床益處的量值相關(表11)。相較於安慰劑，分配至任何劑量之康納單抗組、3個月hsCRP量等於或高於2 mg/L的參與者，並不具有統計學上顯著的臨床事件降低；對於此組(N=2868)，試驗一級終點之相較於安慰劑的危險比為0.95 (95%CI 0.84-1.09，P=0.48)。相比之下，分配至康納單抗組、3個月hsCRP確實達成小於2 mg/L的試驗參與者，具有高度顯著且大25%許多的風險降低(一級終點之危險比=0.75，95%CI 0.65-0.85，P<0.0001) (圖8)。在此分析中，所有hsCRP層之趨勢測試之P-值<0.0001。此等資料分別對應於，安慰劑組與並未達成及達成hsCRP量低於2 mg/L之組合康納單抗組中之4.39、4.20及3.28事件/100人年的一級終點發病率。

【0159】 進行一系列敏感性分析，以評價此等研究結果之穩固性，及以解決任何可能混淆因素對於達成之hsCRP的效果量值是否類似於康納單抗自身的效果量值。首先，基線hsCRP及LDL膽固醇量針對已知少量影響hsCRP之臨床特徵(包括年齡、性別、吸菸情況、高血壓、糖尿病及身體質量指數)進行調整。在此等多變數分析中，用康納單抗處理、在3個月時之hsCRP量低於或高於2 mg/L之彼等患者中之主要不良心臟血管事件的計算危險比(經調整HR分別為0.75及0.90)，與在單變數分析(未調整的HR分別為0.75及0.95)中觀測到的彼等具有極小變化(表11)。

表11. 在CANTOS中，主要不良心臟血管事件(非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡)之一級預先指定心臟血管終點之發病率(每100人年)及

危險比，根據分配至康納單抗組中之彼等患者中在3個月時達成之處理
hsCRP降低量值或hsCRP量。

處理組，處理hsCRP 臨限值	N	發 病 率 *(n)	HR (95%CI)，P	HR ^{經調整**} (95%CI)，P
安慰劑	3182	4.39 (500)	1.0	1.0
康納單抗，hsCRP ≥ 2 mg/L	2868	4.20 (431)	0.95 (0.84-1.09), 0.48	0.90 (0.79-1.02), 0.11
康納單抗，hsCRP < 2 mg/L	3484	3.28 (421)	0.75 (0.66-0.85), <0.0001	0.75 (0.66-0.85), <0.0001
所有類別之趨勢的P值			<0.0001	<0.0001
安慰劑	3182	4.39 (500)	1.0	1.0
康納單抗，hsCRP ≥中 位值(1.8 mg/L)	3193	4.19 (480)	0.95 (0.84-1.08), 0.47	0.90 (0.79-1.02), 0.10
康納單抗，hsCRP <中 位值(1.8 mg/L)	3159	3.19 (372)	0.73 (0.63-0.83), <0.0001	0.73 (0.64-0.84), <0.0001
所有類別之趨勢的P值			<0.0001	<0.0001
安慰劑	3182	4.39 (500)	1.0	1.0
康納單抗，hsCRP頂部 三分位***	2090	4.36 (325)	0.99 (0.86-1.14), 0.93	0.93 (0.80-1.07), 0.29
康納單抗，hsCRP中間 三分位	2044	3.66 (273)	0.83 (0.72-0.96), 0.0136	0.80 (0.69-0.93), 0.0037
康納單抗，hsCRP下部 三分位	2218	3.09 (254)	0.71 (0.61-0.82), <0.0001	0.73 (0.62-0.85), <0.0001
所有類別之趨勢的P值			<0.0001	<0.0001
安慰劑	3182	4.39 (500)	1.0	1.0
康納單抗，hsCRP降 低≤ 50%	2537	3.82 (347)	0.87 (0.76-1.00), 0.0461	0.87 (0.76-1.00), 0.0459
康納單抗，hsCRP降 低> 50%	3746	3.58 (494)	0.81 (0.72-0.92), 0.0012	0.81 (0.71-0.91), 0.0007
所有類別之趨勢的P值			0.0013	0.0008
安慰劑	3182	4.39 (500)	1.0	1.0
康納單抗，hsCRP ≤中 值%降低****	3142	3.77 (426)	0.86 (0.75-0.98), 0.0203	0.86 (0.75-0.98), 0.0228
康納單抗，hsCRP >中 值%降低	3141	3.59 (415)	0.82 (0.72-0.93), 0.0021	0.80 (0.70-0.92), 0.0010
所有類別之趨勢的P值			0.0019	0.0010

*每100人年之暴露。

****** 包括於調整多變數模型中之共變數包括年齡、性別、吸菸情況、高血壓、糖尿病、身體質量指數、hsCRP之基線量及LDL膽固醇之基線量。

******* 3個月時之處理hsCRP量之三分位割點為 >2.6 mg/L、 >1.2 至 2.6 mg/L，及 $\leq$ 或等於 1.2 mg/L。

******** 3個月時之hsCRP中值%降低為 -58.14 。

【0160】 第二，使用試驗預先指定二級心臟血管終點重複分析，該終點包括非致命心肌梗塞、非致命中風、需要緊急血管再形成之不穩定心絞痛住院或心臟血管死亡。相較於安慰劑，分配至任何劑量之康納單抗組、3個月hsCRP並未達成小於 2 mg/L之參與者，並不具有統計學上顯著的二級試驗終點降低；對於此組，二級試驗終點之相較於安慰劑的經調整危險比為 0.91 (95%CI $0.81-1.03$ ， $P=0.14$)。相比之下，分配至康納單抗組、3個月hsCRP確實達成小於 2 mg/L的試驗參與者，具有統計學上顯著的26%風險降低(一級終點之經調整危險比 $=0.74$ ，95%CI $0.65-0.83$ ， $P<0.0001$) (圖9)。在此分析中，所有hsCRP層之趨勢之測試的 P 值 <0.0001 ，且活性處理組之間的比較之 P 值為 0.0011 。此等資料分別對應於，安慰劑組與並未達成及達成hsCRP量低於 2 mg/L之組合康納單抗組中之 5.02 、 4.57 及 3.70 事件/100人年的二級試驗終點發病率。

【0161】 第三，使用在分配至任何劑量之康納單抗組中之彼等患者中觀測到之hsCRP的中值3個月處理量(1.8 mg/L而不是臨床切割點 2 mg/L)重複分析，且在單變數及多變數分析兩者中觀測到類似效果(表11)。

【0162】 第四，在所有3個月時之處理hsCRP量(而不是中值量)之三分位中，重複一級及二級心臟血管終點之分析。效果同樣與單變數及多變數分析兩者類似，其中在具有最大hsCRP降低量值之彼等患者中，出現一

級及二級心臟血管終點兩者的最大風險降低(表11、圖10及11)。

【0163】 第五，使用3個月時之小於或等於或大於50% hsCRP降低之處理目標進行的重複分析，產生類似結果(所有組之P趨勢為0.0008)，即使在兩個活性組之間具有輕微衰減(表11)。

【0164】 第六，使用小於或等於或大於中值hsCRP百分比降低之處理目標來重複進行分析，且同樣觀測到類似結果(所有組之P趨勢為0.0010) (表11)。

【0165】 第七，對於CANTOS方案中預先指定之三個額外心臟血管終點，重複進行分析。在達成處理hsCRP量小於2 mg/L之彼等患者中，心臟血管死亡(完全調整的HR 0.69，95%CI 0.56-0.85，P=0.0004)及各種原因之死亡(完全調整的HR 0.69，95%CI 0.58-0.81，P<0.0001)兩者均顯著地下降。在達成處理hsCRP小於2 mg/L之彼等患者中，對於心肌梗塞、中風或任何原因之死亡之額外方案預先指定終點觀測到類似益處(HR 0.73，95%CI 0.65-0.82，P<0.0001)。相比之下，在用康納單抗處理、達成hsCRP量低於此臨限值之彼等患者中，未對於此等額外終點中之任一者觀測到顯著效果(表12)。

表12. 在CANTOS中，額外預先指定心臟血管終點之發病率及經調整危險比，根據3個月時之處理hsCRP量小於2 mg/L或大於或等於2 mg/L。

臨床結果	安慰劑 (N=3182)	康納單抗3個月 hsCRP≥2 mg/L (N=2868)	康納單抗3個月 hsCRP<2 mg/L (N=3484)	所有劑量 之P值
心肌梗塞、中風或任何原因之死亡				
發病率，(N)	5.39 (614)	5.38 (553)	3.96 (508)	
危險比 ^{完全經調整}	1.00	0.93	0.73	
95%CI	(參考)	0.83-1.05	0.65-0.82	
P	(參考)	0.25	<0.0001	<0.0001

心臟血管死亡				
發病率，(N)	1.74 (211)	1.83 (198)	1.22 (164)	
危險比 ^{完全經調整}	1.00	0.99	0.69	
95% CI	(參考)	0.82-1.21	0.56-0.85	
P	(參考)	0.95	0.0004	0.0004
所有原因之死亡				
發病率，(N)	2.79 (338)	3.14 (339)	1.96 (264)	
危險比 ^{完全經調整}	1.00	1.05	0.69	
95% CI	(參考)	0.90-1.22	0.58-0.81	
P	(參考)	0.56	<0.0001	<0.0001

發病率係根據每100人-年之暴露計算。包括於多變數完全調整資料中之共變數包括年齡、性別、吸菸情況、高血壓、糖尿病、身體質量指數、hsCRP之基線量及LDL膽固醇之基線量。

【0166】 第八，為了評估藉由隨機分組藥物配置之殘餘混淆可能，對於各個別康納單抗劑量進行獨立分析。相較於安慰劑，在康納單抗50 mg、150 mg及300 mg組中，達成3月處理hsCRP量低於2 mg/L之彼等患者中之一級終點之多變數調整危險比分別為0.78 (95%CI 0.63-0.96，P=0.0195)、0.75 (95%CI 0.62-0.91，P=0.0028)及0.74 (95%CI 0.62-0.88，P=0.0009)。相比之下，在並未達成3月hsCRP量低於2 mg/L之彼等患者中，未在任何個別劑量下觀測到顯著的康納單抗益處。在進一步同時針對所有三個劑量組調整之多變數調整模型中，在達成3月處理hsCRP量低於2 mg/L之彼等患者中，一級終點的經調整危險比為0.79 (95%CI 0.66-0.94，P=0.0065)，而並未達成3個月hsCRP量低於此臨限值之彼等患者不具有顯著益處(HR=0.94，95%CI 0.80-1.10，P=0.41)。

【0167】 另外進行因果推斷分析，其中使用個別康納單抗處理患者之基線共變數(年齡、性別、身體質量指數、吸菸情況、糖尿病、血壓、

hsCRP、總及HDL膽固醇、腎小球濾過率、先前血管疾病病史及正患血管疾病)來將可能結果模型化，該等患者已反事實地分配至安慰劑組中，且隨後比較模型化效果與觀測效果。在此替代例中，分析方法設計成解決評估康納單抗在已達成目標hsCRP量之患者中的治療效果，在個別康納單抗劑量下，觀測到高度類似的結果。舉例而言，對於用150 mg康納單抗處理、達成3個月hsCRP低於試驗中位值2 mg/L之彼等患者，相較於反事實地指派至安慰劑組之患者之結果，主要不良心臟血管事件的相對危險比為0.76 (95%CI 0.64-0.91)，而對於達成3個月hsCRP $\geq$ 2 mg/L之彼等患者，相當相對危險為0.90 (95%CI 0.75-1.07)。類似地，對於用300 mg康納單抗處理、達成3個月hsCRP低於2 mg/L之彼等患者，相較於已反事實地指派至安慰劑組之患者之結果，主要不良心臟血管事件的相對危險比為0.80 (95%CI 0.69-0.96)，而對於達成3個月hsCRP $\geq$ 2 mg/L之彼等患者，相當相對危險為0.93 (95%CI 0.74-1.04)。

【0168】 對於CANTOS組整體，在五年內，心肌梗塞、中風、冠狀動脈血管再形成或任何原因之死亡的計算所需要處理的數目(NNT)為24。在處理hsCRP值低於2 mg/L之彼等患者中，5年NNT估計值為16。並未達成處理hsCRP量低於此臨限值之彼等的5年NNT估計值為57。

【0169】 對於使用處理介白素-6 (IL-6)量而不是處理hsCRP量之以上分析，獲得幾乎相同的結果。

【0170】 康納單抗並不與任何不良肝、腎或出血性效果相關，且在藉由處理hsCRP量分級之分析中，亦觀測到此安全分佈。總之在CANTOS中，康納單抗為與致命感染增加相關，但此後者效果不為劑量依賴型。在處理分析中，達成3個月hsCRP小於2 mg/L之康納單抗處理患者中之致命

感染發病率為0.27/100人年，且並未達成此hsCRP量之康納單抗處理患者中之致命感染發病率為0.35/100人年。儘管此等比率均高於安慰劑比率0.18/100人年，但比較由3個月時之處理hsCRP量限定之兩個康納單抗組，致命感染發病率上無統計學上顯著差異($P=0.33$)。然而，偵測差異之能力有限，此係由於致命感染之總數目很小。

【0171】 在CANTOS中，9,534個後心肌梗塞患者之分析表明，在第一次給藥康納單抗後之hsCRP降低量值，直接與心臟血管事件、心臟血管死亡及各種原因之死亡的長期臨床益處的量值相關聯。基於所達成hsCRP濃度在CANTOS中觀測到之差異性結果，在處理量測值(高於或低於由中值三分位、百分比降低或常用臨床割點限定之臨限值的值)之選擇上為合理(robust)的，受針對已知影響所達成hsCRP量之基線臨床特徵之調整極小影響，係在所有個別劑量下觀測的，且另外係在因果推斷分析中觀測的。相反，此分析表明在所達成hsCRP與安全性結果(包括感染比率)之間無實質性差異。

【0172】 出於數種原因，此為有趣的。首先，根據脂質降低試驗及處理LDL-C量，康納單抗及處理hsCRP之資料類似於先前研究。此外，由於大部分CANTOS參與者已進行高強度士他汀療法，所以目前資料提供對於以下一般概念的單獨支持：達成發炎降低以及膽固醇降低之「雙重目標」提供關於動脈粥樣硬化血栓性預防的最大臨床益處。

【0173】 第二，資料對於康納單抗作為後心肌梗塞患者之輔助療法的可能用途具有實際意義。如圖7中所展示，使用康納單抗，所有常見臨床子組達成類似相對風險降低，其中無統計學上顯著異源性之證據。因此，除高的絕對風險以外，使用CANTOS組之基線臨床特徵，似乎並無一

種簡單方法來使康納單抗功效達到最大。

【0174】 相比之下，如此處展示，與康納單抗相關聯之心臟血管事件(以及各種原因之死亡)的益處量值，直接與在單次劑量之後所達成的hsCRP降低量值相關。實際上，並未達成實質性hsCRP降低之彼等患者僅具有很小及非顯著的益處(圖8至11)。此等資料支持，處理hsCRP量測用作區分持久康納單抗處理之候選者與不大可能自繼續處理受益之個體的簡單臨床機制。

【0175】 此臨床策略之應用應確保對於康納單抗之風險比的有利益處及同時改良成本效果。舉例而言，在CANTOS中，終點的總體5年所需要處理的數目為24，該終點包括心肌梗塞、中風、任何冠狀動脈血管再形成或任何原因之死亡。然而，若僅分析處理hsCRP值低於2 mg/L之彼等患者，則5年所需要處理的數目為16。此與對於並未達成hsCRP量低於2 mg/L之彼等患者的5年所需要處理的數目57形成對比。

【0176】 資料之差異似乎不高，此係因為針對大量基線臨床特徵(包括hsCRP及康納單抗劑量)之多變數調整對研究結果具有極小影響。另外，在因果推斷分析中觀測到幾乎相同的差異效果，在該因果推斷分析中，用康納單抗處理之彼等患者模型化為已用安慰劑反事實地處理。儘管無分析可完全消除殘餘混淆，但不同調整形式引起類似結果且對於總體研究結果具有相對較小影響的事實，與以下假設一致：康納單抗對於hsCRP之直接生物效果的量值遠大於與其他可能臨床變數相關聯之效果的量值。

【0177】 如預先指定之處理分析中所示，比分配至150 mg康納單抗組更高比例之分配至300 mg康納單抗組的個體，在3個月時達成低於與最大臨床益處相關聯之臨限值的hsCRP降低。因此，對於藥物反應可存在變

化性之個別患者，150 mg及300 mg劑量兩者之可用性可加寬康納單抗的臨床效用。

【0178】總之，在根據多國CANTOS試驗之此等預先指定的分析中，在不存在任何LDL-C改變的情況下，hsCRP降低的量值很大程度上與康納單抗療法後之心臟血管事件降低及各種原因之死亡降低的量值相關。

【0179】

因果干擾分析

進行獨立因果推斷分析：方法估計在用康納單抗處理後3個月時達成hsCRP量低於規定目標之患者子組中的平均治療效果。此等可能結果之評估與上文所描述之多變數調整之不同之處在於：其允許確認在將達成處理hsCRP值低於所關注的目標量之患者群體中的平均處理比較。在因果推斷分析之應用中，包括於分析中之患者的數目擴增以涵蓋在3個月評估時存活的所有10,009個患者，且可藉由以下而已經提供樣本：依賴於缺失hsCRP值之多次設算，以避免藉由排除可能已提供事件至分析但歸因於所分析樣本之不可用性而在最初排除的患者引入偏差。

【0180】對於康納單抗處理患者，觀測到作為發生所關注的終點(MACE)之危險率的治療效果，但對於安慰劑處理患者，其在使用康納單抗處理下之hsCRP量為未知的。因此，藉由根據康納單抗反應患者之共變數值推導所預測安慰劑患者之平均存活，來推導出康納單抗「反應」患者的安慰劑存活，亦即康納單抗反應患者反事實地用安慰劑處理。基線共變數為適用於當用康納單抗處理時預測hsCRP反應低於某一目標量之彼等基線變數：基線hsCRP、身體質量指數(BMI)、由歐洲心臟病協會(European Society for Cardiology)建立之SMART風險評分(Dorresteijn, J. A. N.等

人, Heart. 2013;99(12):866-72)、LDL-C及基線士他汀劑量。推導此等兩個組之危險率：使用康納單抗處理患者觀測到之風險，及當用康納單抗處理時應已反應之安慰劑患者之共變數加權存活期的平均值。隨後，使用按限定MI存活之時間分級的非參數或半參數模型(Cox回歸)，且隨後估計危險，來獲得危險率。因果推斷方法並不提供P值，根據所應用之啟動重取樣程序，僅邊界計算為對應於常見雙側95%區間的分位數。此等危險率用於推導危險比，其中信賴邊界自3,000個啟動疊代推導出，其包括考慮使在3個月時不具有實驗室值及在第92天之前或在第92天時並不具有死亡日期之患者的估算hsCRP值倍增的不確定性。

【0181】對於用150 mg康納單抗處理、達成3個月hsCRP低於2 mg/L之彼等患者，相較於已反事實地指派至安慰劑組之患者之結果，主要不良心臟血管事件(MACE)的相對HR為0.77 (95%CI 0.64-0.92)，而對於達成3個月hsCRP $\geq$ 2 mg/L之彼等患者，相當相對危險為0.88 (95%CI 0.74-1.05) (表13及圖14)。類似地，對於達成3個月hsCRP低於試驗中位值1.8 mg/L之彼等患者，相較於反事實地指派至安慰劑組之患者之結果，主要不良心臟血管事件的相對危險比為0.77 (95%CI 0.63-0.92)，而對於達成3個月hsCRP $\geq$ 1.8 mg/L之彼等患者，相當相對危險為0.87 (95%CI 0.73-1.03) (表13及圖13)。對於用150 mg康納單抗處理、達成3個月hsCRP低於1.5 mg/L之彼等患者，相較於已反事實地指派至安慰劑組之患者之結果，主要不良心臟血管事件(MACE)的相對HR為0.75 (95%CI 0.6-0.91)，而對於達成3個月hsCRP $\geq$ 1.5 mg/L之彼等患者，相當相對危險為0.88 (95%CI 0.74-1.02) (表13及圖12)。如此處展示，與康納單抗相關聯之主要不良心臟血管事件之益處的量值，與在單次劑量康納單抗之後所達

成之hsCRP量直接相關。

表13：根據在150 mg康納單抗處理後3個月時之所指示處理hsCRP量，在CANTOS中，用於基於模型之對一級終點MACE（非致命心肌梗塞、非致命中風或心臟血管死亡）的治療效果進行定量的因果推斷分析

終點	在以下之目標hsCRP值	處理	危險比估計值	下限	上限
MACE	< 1.5	150mg	0.75	0.6	0.91
MACE	≥ 1.5	150mg	0.88	0.74	1.02
MACE	< 1.8	150mg	0.77	0.63	0.92
MACE	≥ 1.8	150mg	0.87	0.73	1.03
MACE	< 2	150mg	0.77	0.64	0.92
MACE	≥ 2	150mg	0.88	0.74	1.05



201919695

【發明摘要】

【中文發明名稱】

康納單抗(CANAKINUMAB)之用途

【英文發明名稱】

USE OF CANAKINUMAB

【中文】

本發明係關於康納單抗(canakinumab)，其用於降低已罹患心肌梗塞(MI)具有hsCRP提高之患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件。

【英文】

The present invention relates to canakinumab for use in reducing the risk of or preventing recurrent cardiovascular (CV) events in a patient with elevated hsCRP that has suffered myocardial infarction (MI).

【指定代表圖】

圖5

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種康納單抗(canakinumab)之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，其中該藥物包含約150 mg至約300 mg康納單抗且大約每3個月投與，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該藥物在MI之後最早的30天投與，且其中該患者在第一次投與該藥物之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【第2項】

一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，其中該藥物包含約150 mg至約300 mg康納單抗，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與該藥物之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該藥物在MI之後最早的30天投與，且其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，限制條件為該患者在第一次投與該藥物之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【第3項】

如請求項1或2之用途，其中該藥物包含150 mg或300 mg康納單抗。

【第4項】

如請求項1或2之用途，其中該藥物包含150 mg康納單抗。

【第5項】

一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，其中該藥物包含約150 mg康納單抗且大約每3個月投與，其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與該藥物之前評估具有 ≥ 2 mg/L的高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中該藥物在MI之後最早的30天投與，且其中該患者在第一次投與該藥物之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L的降低hsCRP量。

【第6項】

如請求項1、2及5中任一項之用途，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估該降低hsCRP量為 < 1.8 mg/L。

【第7項】

如請求項1、2及5中任一項之用途，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估該降低hsCRP量為 < 1.5 mg/L。

【第8項】

如請求項1、2及5中任一項之用途，其中該復發性CV事件係選自非致命MI、非致命中風、心臟血管(CV)死亡，及需要非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛之住院。

【第9項】

如請求項1、2及5中任一項之用途，其中該復發性CV事件係選自非致命MI、非致命中風及心臟血管(CV)死亡。

【第10項】

如請求項1、2及5中任一項之用途，其中該復發性CV事件為非致命MI或心臟血管(CV)死亡。

【第11項】

如請求項1、2及5中任一項之用途，其中該復發性CV事件為非致命MI。

【第12項】

如請求項1、2及5中任一項之用途，其中該復發性CV事件為需要非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛之住院。

【第13項】

如請求項1、2及5中任一項之用途，其中該患者同時接受用於降低復發性CV事件之風險或預防該等復發性CV事件的標準護理治療。

【第14項】

一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，以及

iv) 其中該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【第15項】

一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)患

者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，且其中

ii) 在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg至約300 mg康納單抗，且其中

iii) 該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg至約300 mg康納單抗，限制條件為該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 < 2 mg/L之降低hsCRP量。

【第16項】

如請求項14或15之用途，其中該藥物包含150 mg或300 mg康納單抗。

【第17項】

如請求項14或15之用途，其中該藥物包含150 mg康納單抗。

【第18項】

一種康納單抗之用途，其用於製造用於降低已罹患心肌梗塞(MI)患者之復發性心臟血管(CV)事件的風險或預防該等復發性心臟血管事件的藥物，

i) 其中該患者在MI之後至少28天及在第一次投與康納單抗之前評估具有 ≥ 2 mg/L之高敏感性C反應蛋白(hsCRP)量，及

ii) 其中在MI之後最早的30天時，向該患者投與約150 mg康納單抗，及

iii) 其中該患者將大約每3個月繼續接受約150 mg康納單抗，且其中

該患者在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估具有 $<2\text{ mg/L}$ 之降低hsCRP量。

【第19項】

如請求項14、15及18中任一項之用途，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估該降低hsCRP量為 $<1.8\text{ mg/L}$ 。

【第20項】

如請求項14、15及18中任一項之用途，其中在第一次投與康納單抗之後大約3個月評估該降低hsCRP量為 $<1.5\text{ mg/L}$ 。

【第21項】

如請求項14、15及18中任一項之用途，其中該復發性CV事件係選自非致命MI、非致命中風、心臟血管(CV)死亡，及需要非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛之住院。

【第22項】

如請求項14、15及18中任一項之用途，其中該復發性CV事件係選自非致命MI或非致命中風或心臟血管(CV)死亡。

【第23項】

如請求項14、15及18中任一項之用途，其中該復發性CV事件為非致命MI或心臟血管(CV)死亡。

【第24項】

如請求項14、15及18中任一項之用途，其中該復發性CV事件為非致命MI。

【第25項】

如請求項14、15及18中任一項之用途，其中該復發性CV事件為需要

非計劃的血管再形成的不穩定心絞痛之住院。

【第26項】

如請求項14、15及18中任一項之用途，其中該患者同時接受用於降低復發性CV事件之風險或預防該等復發性CV事件的標準護理治療。

