



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111741753 A

(43) 申请公布日 2020.10.02

(21) 申请号 201880089648.7

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(22) 申请日 2018.12.20

11247

(30) 优先权数据

62/609,048 2017.12.21 US

代理人 沈晓书 黄革生

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2020.08.18

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/066976 2018.12.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/126597 EN 2019.06.27

(71) 申请人 兴和株式会社

地址 日本爱知县

(72) 发明人 G·戈登 大岛隆 末平和人

权利要求书2页 说明书21页

(54) 发明名称

治疗高甘油三酯血症的方法

(57) 摘要

本发明涉及使用佩玛贝特对中度或重度高甘油三酯血症的药物介入。

1. 在需要的个体中治疗中度或重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括给患者施用治疗有效量的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。
2. 在需要的个体中治疗重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括(a)鉴定具有约500mg/dL(5.65mmol/L)及以上的禁食基线甘油三酯水平的个体;和(b)给个体施用包含佩玛贝特或其药学上可接受的盐的药物组合物。
3. 在需要的个体中治疗重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括(a)鉴定具有约500mg/dL(5.65mmol/L)-约2000mg/dL(22.6mmol/L)的禁食基线甘油三酯水平的个体;和(b)给个体施用包含佩玛贝特或其药学上可接受的盐的药物组合物。
4. 权利要求1-3任一项的方法,其中佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.2-1.0mg,每日口服施用。
5. 权利要求1-3任一项的方法,其中佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.4mg,每日口服施用。
6. 权利要求5的方法,其中每日2次施用治疗有效量的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。
7. 权利要求1-3任一项的方法,其中佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.2mg,每日口服施用。
8. 权利要求7的方法,其中每日2次施用治疗有效量的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。
9. 权利要求1-3任一项的方法,其中患者具有正常肾功能。
10. 权利要求1-3任一项的方法,其中患者具有轻度或中度肾损伤。
11. 权利要求1-8任一项的方法,其中患者具有重度肾损伤。
12. 权利要求1-11任一项的方法,其中患者正在使用高强度他汀治疗并且年龄 ≥ 21 岁,临床ASCVD选自急性冠脉综合征或心肌梗死史、稳定型或不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建术、中风、动脉粥样硬化源性的短暂性脑缺血发作[TIA]或者外周动脉疾病或血管重建术。
13. 权利要求1-11任一项的方法,其中患者正在使用高强度他汀治疗并且年龄 ≥ 21 岁,具有LDL-C ≥ 190 mg/dL史,这并不归因于次要的可改变的原因。
14. 权利要求1-11任一项的方法,其中患者正在使用中或高强度他汀治疗并且年龄为40-75岁,包括端点,没有临床ASCVD,但具有2型糖尿病和70-189mg/dL的LDL-C史,包括端点。
15. 权利要求1-11任一项的方法,其中患者正在使用中或高强度他汀治疗并且年龄为40-75岁,包括端点,没有临床ASCVD或糖尿病,具有70-189mg/dL的LDL-C史,包括端点,通过汇总队列方程估计的10-年ASCVD风险 $\geq 7.5\%$ 。
16. 权利要求1-15任一项的方法,其中个体具有低HDL-C水平、升高的LDL-C水平、升高的非-HDL-C水平或升高的总胆固醇水平之一或它们的组合。
17. 权利要求1-16任一项的方法,其中个体为成年人,并且未使用他汀治疗,该方法包括给所述个体施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐,每日2次,还包括给具有中度或重度高甘油三酯血症的使用中或高强度他汀治疗的第二成年个体施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。

18. 权利要求17的方法,其中所述第二成年个体正在使用高强度他汀治疗。
19. 权利要求1-17任一项的方法,其中所述个体为成年人,并且无肾损伤,该方法包括给所述个体施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐,每日2次,还包括给具有中度或重度高甘油三酯血症的肾损伤的第二成年个体施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。
20. 权利要求19的方法,其中所述第二个体具有轻度至中度肾损伤。
21. 权利要求1-20任一项的方法,其中个体具有大于750mg/dL (8.475mmol/L) 的禁食基线甘油三酯水平。
22. 权利要求1-20任一项的方法,其中个体具有大于1000mg/dL (11.3mmol/L) 的禁食基线甘油三酯水平。
23. 权利要求1-20任一项的方法,其中个体具有大于1500mg/dL (16.95mmol/L) 的禁食基线甘油三酯水平。
24. 治疗肾损伤成年患者和非肾损伤成年患者的血脂异常的方法,该方法包括给两种患者施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐,每日2次。
25. 权利要求24的方法,其中肾损伤患者为轻度至中度肾损伤。
26. 权利要求24的方法,其中肾损伤患者为重度肾损伤。
27. 权利要求1-26任一项的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度。
28. 权利要求1-26任一项的方法,其中个体或肾损伤患者正在使用中或高强度他汀治疗。
29. 权利要求1-26任一项的方法,其中个体具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。
30. 权利要求1-26任一项的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度,并且正在使用中至高强度他汀治疗。
31. 权利要求1-26任一项的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度,并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。
32. 权利要求1的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度,并且正在使用中至高强度他汀治疗,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。
33. 权利要求1的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度,并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。
34. 权利要求1-33任一项的方法,其中该方法预防心血管事件,其选自非致命性心肌梗死、非致命性缺血性中风、因需要未计划的冠状动脉血管重建术的不稳定型心绞痛导致的住院治疗、心血管死亡及其组合。

治疗高甘油三酯血症的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及使用佩玛贝特 (pemafibrate) 对中度高甘油三酯血症 (血清TG $\geq 200\text{mg/dL}$ 并且 $<500\text{mg/dL}$) 或重度高甘油三酯血症 (血清TG $\geq 500\text{mg/dL}$) 的药物介入。

[0002] 发明背景

[0003] 已经描述了多种原发性脂蛋白代谢障碍, 其可能导致致动脉粥样化的脂蛋白(极低密度脂蛋白(VLDL)、残余颗粒、低密度脂蛋白(LDL)等)水平升高或抗-致动脉粥样化的高密度脂蛋白水平降低, 其中任何一种或全部都会增加冠状动脉疾病的风险。更令人担忧的是, 甘油三酯(TG)水平升高、特别是TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)增加了急性胰腺炎的风险^{1,2}。高甘油三酯血症(HTG)引起的急性胰腺炎与具有除HTG之外的其它原因的胰腺炎相比与严重性和并发症发生率增加相关^{3,4}。

[0004] 贝特类通过激活过氧化物酶体增生物激活受体α(PPARα)改善TG和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)⁵, 并且在美国得到批准用于治疗严重HTG。在美国, 非诺贝特、非诺贝酸和吉非贝齐是可获得的。在欧洲可获得的贝特类为苯扎贝特、环丙贝特、非诺贝特和吉非贝齐。在日本, 苯扎贝特、克利贝特、氯贝丁酯和非诺贝特是可获得的。

[0005] 美国成年人治疗小组III国家胆固醇教育计划(United States Adult Treatment Panel III National Cholesterol Education Program) (NCEP) 指南⁶建议, 当血清TG $\geq 500\text{mg/dL}$ 时, 通过生活方式、膳食和药理学方法降低TG为治疗的第一要务。已证明用ω-3脂肪酸、例如鱼油中发现的那些治疗可有效降低TG水平至多30%;然而, 对于具有重度HTG的患者, 增加ω-3脂肪酸摄入量并不能充分处置TG水平。⁷

[0006] 欧洲心脏病学会和欧洲动脉粥样硬化学会(The European Society for Cardiology and European Atherosclerosis Society)共识指南指出, 患者可发生具有TG浓度在5-10mmol/L(440-880mg/dL)的胰腺炎⁸。这些指南还建议启用贝特类预防急性胰腺炎。

[0007] 具有肾功能障碍的患者禁用大多数贝特类药物或需要谨慎施用。此外, 在具有重度肾功能障碍的患者中, 禁止将这些药物与他汀类药物共同施用。因此, 现有PPARα激动剂的使用受到限制。^{9,10,11,12,13,14,15,16}

[0008] 佩玛贝特, 其化学名称为(2R)-2-[3-(1,3-苯并恶唑-2-基[3-(4-甲氧基苯氨基)丙基]氨基)甲基]苯氧基]丁酸, 为一种PPARα活化剂, 如非诺贝特, 不过, 已证明它比非诺贝特更有效地影响脂质代谢, 并且对PPARα受体的特异性比非诺贝特更高。因此, 佩玛贝特也被描述为选择性PPARα调节剂(SPPARMα)。该药物最近在日本被批准用于治疗高脂血症, 并且正在全球范围内开发用于治疗心血管疾病。

[0009] 就PPARα激活作用的EC₅₀而言, 佩玛贝特的活性约为非诺贝酸活性的2500倍。在载脂蛋白(Apo)A1转基因小鼠中, TG的降低和HDL-C的提高均比非诺贝特有效。在先前的临床试验中, 在健康成年人中, 每日以0.1mg-1.6mg的剂量施用佩玛贝特。具有血脂异常的患者每日的最高剂量为0.4mg。佩玛贝特在日本和欧洲患者中均表现出TG的剂量依赖性降低。在欧洲进行的2期剂量研究的K-877-201中, 每日2次服用0.2mg的佩玛贝特显示出最大的疗

效,其中安慰剂调整的TG降低54.4%。与每日1次相比,每日2次施用佩玛贝特时,观察到TG降低和HDL-C升高的更高疗效。使用佩玛贝特治疗还导致从基线到第12周以下脂质参数的变化,最后观察到的结果在随后次要疗效终点分析中得以确定:Apo A1、Apo A2、成纤维细胞生长因子21 (FGF21)、HDL-C升高;而Apo B48、Apo C2、Apo C3和VLDL-C则下降。还观察到通过 β 定量和使用Friedewald方程计算的LDL-C的增加。基于功效变量的分析,佩玛贝特显然对Apo C3具有降低的作用,这导致VLDL颗粒转化为LDL颗粒,从而增加了较大LDL颗粒的比例,并且降低了TG水平。类似地,Apo C3的减少导致残留物样颗粒的去除增加和Apo B48降低。总体而言,未观察到总Apo B水平的变化,表明LDL-C的升高与LDL颗粒数或冠心病(CHD)风险的升高无关,这可通过观察到的非-HDL-C降低来支持,该参数比LDL-C更准确地反映出CHD风险。观察到的Apo A1和HDL-C的增加是由于肝脏中Apo A1的产生增加和富含TG的脂蛋白的更新率增加所导致,两者均与CHD风险降低有关。

[0010] 除此信息外,尚不知晓佩玛贝特对具有中度和重度高甘油三酯血症的患者的作用。此外,也不知晓佩玛贝特对具有肾损伤伴随中度或重度高甘油三酯血症的患者的作用,特别是与他汀类药物组合使用时。

[0011] 因此,本发明的目的在于提供可以治疗具有中度或重度高甘油三酯血症以及正常的肾功能或肾损伤的患者的佩玛贝特治疗。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及佩玛贝特甚至在具有中度和重度高甘油三酯血症的患者中降低血浆甘油三酯的令人惊奇的能力。因此,本发明提供了在需要的个体中治疗中度或重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括给个体施用治疗有效量的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。本发明还提供了在需要的个体中治疗中度或重度高甘油三酯血症的方法,其中患者还具有肾损伤,该方法包括给患者施用治疗有效量的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。

[0014] 发明详述

[0015] 本发明提供了以下:

[0016] 1) 在需要的个体中治疗中度或重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括给患者施用治疗有效量的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。

[0017] 2) 在需要的个体中治疗重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括:(a) 鉴定具有约500mg/dL (5.65mmol/L) 及以上的禁食基线甘油三酯水平的个体;和(b) 给个体施用包含佩玛贝特或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0018] 3) 在需要的个体中治疗重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括:(a) 鉴定具有约500mg/dL (5.65mmol/L) -约2000mg/dL (22.6mmol/L) 的禁食基线甘油三酯水平的个体;和(b) 给个体施用包含佩玛贝特或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0019] 4) 根据1)-3) 任一项的方法,其中佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.2-1.0mg,每日口服施用。

[0020] 5) 根据1)-3) 任一项的方法,其中佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.4mg,每日口服施用。

[0021] 6) 根据5) 的方法,其中将佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量每日施用2次。

[0022] 7) 根据1)-3) 任一项的方法,其中佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量

为0.2mg,每日口服施用。

[0023] 8) 根据7)的方法,其中将佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量每日施用2次。

[0024] 9) 根据1)-3)任一项的方法,其中患者具有正常肾功能。

[0025] 10) 根据1)-3)任一项的方法,其中患者具有轻度或中度肾损伤。

[0026] 11) 根据1)-8)任一项的方法,其中患者具有重度肾损伤。

[0027] 12) 根据1)-11)任一项的方法,其中患者正在使用高强度他汀治疗并且年龄 ≥ 21 岁,具有临床ASCVD选自急性冠脉综合征或心肌梗死史、稳定型或不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建术、中风、动脉粥样硬化源性的短暂性脑缺血发作[TIA]或者外周动脉疾病或血管重建术。

[0028] 13) 根据1)-11)任一项的方法,其中患者正在使用高强度他汀治疗并且年龄 ≥ 21 岁,具有LDL-C $\geq 190\text{mg/dL}$ 史,这并不归因于次要的可改变的原因。

[0029] 14) 根据1)-11)任一项的方法,其中患者正在使用中或高强度他汀治疗并且年龄为40-75岁(包括端点),但没有临床ASCVD,而具有2型糖尿病和70-189mg/dL(包括端点)的LDL-C史。

[0030] 15) 根据1)-11)任一项的方法,其中患者正在使用中或高强度他汀治疗并且年龄为40-75岁(包括端点),但没有临床ASCVD或糖尿病,具有70-189mg/dL(包括端点)的LDL-C史,通过汇总队列方程估计的10-年ASCVD风险 $\geq 7.5\%$ 。

[0031] 16) 根据1)-15)任一项的方法,其中个体具有低HDL-C水平、升高的LDL-C水平、升高的非-HDL-C水平或升高的总胆固醇水平之一或它们的组合。

[0032] 17) 根据1)-16)任一项的方法,其中所述个体为成年人,并且未使用他汀治疗,该方法包括给所述个体施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐,每日2次,还包括给具有中度或重度高甘油三酯血症的使用中或高强度他汀治疗的第二成年个体施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。

[0033] 18) 根据17)的方法,其中所述第二成年个体正在使用高强度他汀治疗。

[0034] 19) 根据1)-17)任一项的方法,其中所述个体为成年人并且无肾损伤,该方法包括给所述个体施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐,每日2次,还包括给具有中度或重度高甘油三酯血症的肾损伤的第二成年个体施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。

[0035] 20) 根据19)的方法,其中所述第二个体具有轻度至中度肾损伤。

[0036] 21) 根据1)-20)任一项的方法,其中个体具有大于750mg/dL(8.475mmol/L)的禁食基线甘油三酯水平。

[0037] 22) 根据1)-20)任一项的方法,其中个体具有大于1000mg/dL(11.3mmol/L)的禁食基线甘油三酯水平。

[0038] 23) 根据1)-20)任一项的方法,其中个体具有大于1500mg/dL(16.95mmol/L)的禁食基线甘油三酯水平。

[0039] 24) 治疗肾损伤成年患者和非肾损伤成年患者的血脂异常的方法,该方法包括给两种患者施用0.2mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐,每日2次。

[0040] 25) 根据24)的方法,其中肾损伤患者为轻度至中度肾损伤。

- [0041] 26) 根据24)的方法,其中肾损伤患者为重度肾损伤。
- [0042] 27) 根据1)-26)任一项的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度。
- [0043] 28) 根据1)-26)任一项的方法,其中个体或肾损伤患者正在使用中或高强度他汀治疗。
- [0044] 29) 根据1)-26)任一项的方法,其中个体具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。
- [0045] 30) 根据1)-26)任一项的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度,并且正在使用中至高强度他汀治疗。
- [0046] 31) 根据1)-26)任一项的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度,并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。
- [0047] 32) 根据1)的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度,并且正在使用中至高强度他汀治疗,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。
- [0048] 33) 根据1)的方法,其中个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度,并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。
- [0049] 34) 根据1)-33)任一项的方法,其中该方法预防心血管事件,其选自非致命性心肌梗死、非致命性缺血性中风、因需要未计划的冠状动脉血管重建术的不稳定型心绞痛导致的住院治疗、心血管死亡及其组合。
- [0050] 如说明书和权利要求书中所使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数参考,上下文另外明确指出的除外。例如,术语“药物赋形剂”是指用于本发明公开的制剂和方法中的一种或多种药物赋形剂。
- [0051] 除非另外明确指出,否则在本申请中指定的多种定量值中使用数值被表示为近似值,如同在所述范围内的最小值和最大值均以单词“约”开头。此外,范围的公开旨在作为连续范围,包括所列举的最小值和最大值之间的每个值以及可以由这些值形成的任何范围。本文还公开了可以通过将公开的数值划分为任何其它公开的数值而形成的任何和所有比率(以及任何这样的比率的范围)。因此,本领域技术人员将理解,许多这样的比率、范围和比率范围可以从本文呈现的数值中明确地得出,并且在所有情况下,这样的比率、范围和比率范围代表本发明的多个实施方案。
- [0052] 如本文所用,“治疗有效量”是指足以引起患者期望的生物学响应的量。治疗有效量或剂量取决于患者的年龄、性别和体重以及患者当前的医疗状况。基于他或她的知识和本文包含的教导,本领域技术人员可以根据上述因素确定适合的量或剂量。
- [0053] “药学上可接受的”是指可用于制备药物组合物,通常安全、无毒并且在生物学上或其它方面都不是不期望的,并且包括兽用和人用药学可接受的。“药学上可接受的盐”是指如上所定义并且具有期望的药理活性的药学上可接受的盐。
- [0054] 当在本文中使用时,术语“治疗”是指旨在治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或障碍(统称为“疾病”)的患者的医学处置。这些术语包括积极治疗,即专门针对障碍改善的治疗,并且还包括因果治疗,即针对消除相关障碍原因的治疗。此外,该术语包括治标治疗,即旨在缓解症状而非治愈障碍的治疗;预防性治疗,即旨在最小化或部分或完全抑制或延缓障碍发展的治疗;和支持性治疗,即用于针对障碍改善的另外的特殊疗法的补充治疗。
- [0055] 当用于定义本文所述的患者时,本文所述的所有分析物测量值均在佩玛贝特治疗

开始时进行测量。

[0056] 除非本文相反地指出,否则所有分析物的测量均在禁食状态下进行,并且基于血浆或血清中分析物的浓度。禁食状态是指患者在8到12个小时内没有任何进食,水除外。测量分析物的标准方法可以在美国疾病控制中心(United States Centers for Disease Control)发布的NHANES 2003-2004数据的实验室方案中找到。

[0057] 除非本文中有相反的描述,否则本文所述的所有方法均在所有年龄、优选大于18岁的年龄中进行。

[0058] 如本文所用,术语“显著”是指具有统计学显著性的水平。统计学显著性水平可以为例如至少 $p<0.05$,至少 $p<0.01$,至少 $p<0.005$ 或至少 $p<0.001$ 。

[0059] 如本文所用,术语“正常肾功能”是指本发明患者的肾功能正常的情况。通常,估计的肾小球滤过率(eGFR)为 $90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 或以上($e\text{GFR}\geq 90$)符合正常肾功能。

[0060] 如本文所用,术语“轻度肾损伤”是指本发明患者的肾功能轻度损伤的情况。通常, $e\text{GFR}$ 小于 $90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 并且大于或等于 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ($60\leq e\text{GFR}<90$)符合轻度肾损伤。

[0061] 如本文所用,术语“中度肾损伤”是指本发明患者的肾功能中度损伤的情况。通常, $e\text{GFR}$ 小于 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 并且大于或等于 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ($30\leq e\text{GFR}<60$)符合中度肾损伤。

[0062] 如本文所用,术语“轻度或中度肾损伤”是指本发明患者的肾功能轻度或中度损伤的情况。通常, $e\text{GFR}$ 小于 $90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 并且大于或等于 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ($30\leq e\text{GFR}<90$)符合轻度或中度肾损伤。

[0063] 如本文所用,术语“重度肾损伤”是指本发明患者的肾功能重度损伤的情况。通常, $e\text{GFR}$ 低于 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ($e\text{GFR}<30$)符合重度肾损伤。

[0064] 当在本文中使用时,ASCVD是指动脉粥样硬化性心血管疾病。

[0065] “汇总队列方程(Pooled Cohort Equation)”报道在Preiss D,Kristensen SL,The new pooled cohort equations risk calculator.CAN J CARDIOL.2015年5月;31(5):613-9中。

[0066] 他汀,也称作HMG-CoA还原酶抑制剂包括阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀和洛伐他汀及其药学上可接受的盐。基于它们在对照临床试验中证实的LDL-C降低程度,他汀通常分为高、中或低强度,如来源于ACC/AHA Release Updated Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce ASCVD Risk,AMERICAN FAMILY PHYSICIAN,第90卷,第4期(2014年8月15日)的下表中所概括的:

高强度	中强度	低强度
每日剂量使 LDL-C 平均降低 约≥50%	每日剂量使 LDL-C 平均降低 约 30%-50%	每日剂量使 LDL-C 平均降低 约<30%
阿托伐他汀, 40-80 mg	阿托伐他汀, 10 (20) mg	辛伐他汀, 10 mg
瑞舒伐他汀, 20 (40) mg	瑞舒伐他汀, (5) 10 mg	普伐他汀, 10-20 mg
	辛伐他汀, 20-40 mg	洛伐他汀, 20 mg
	普伐他汀, 40 (80) mg	氟伐他汀, 20-40 mg
	洛伐他汀, 40 mg	匹伐他汀, 1 mg
	氟伐他汀 XL, 80 mg	
	氟伐他汀, 40 mg, 每日 2 次	
		匹伐他汀, 2-4 mg

注意：在关键问题1、关键问题2 中包括的RCT 和关键问题3 中包括的胆固醇治疗试验者2010 趋势分析中评价了用粗体字标注的特定他汀和剂量(详细内容参见完整指南)。所有这些RCT 显示主要的心血管事件均减少。用斜体字标注的他汀和剂量得到美国食品与药品监督管理局(the U.S. Food and Drug Administration)批准，但未在综述的RCT 中测试。RCT=随机对照试验。

[0067] 当使用术语“中至高强度他汀治疗”时，优选施用如下组的他汀治疗，并且可以替代如下术语：“中至高强度他汀治疗”：阿托伐他汀 $\geq 40\text{mg/天}$ (基于游离碱重量)，瑞舒伐他汀 $\geq 20\text{mg/天}$ (基于钙盐重量)，和辛伐他汀 $\geq 40\text{mg/天}$ (基于游离碱重量)，或匹伐他汀 $\geq 4\text{mg/天}$ 。术语“非-中至高强度他汀治疗”是指不是阿托伐他汀 $\geq 40\text{mg/天}$ (基于游离碱重量)、瑞舒伐他汀 $\geq 20\text{mg/天}$ (基于钙盐重量) 和辛伐他汀 $\geq 40\text{mg/天}$ (基于游离碱重量) 或匹伐他汀 $\geq 4\text{mg/天}$ 的任意他汀治疗。

[0068] 如本文所用，如果患者的生物标志物测试为“升高”或“低”，则表示该患者处于发生心血管不良事件的风险中。国家胆固醇教育计划(“NCEP”)专家小组有关成年人中高血液胆固醇的检测、评价和治疗的第三份报告(成年人治疗小组III)公开了用于评价心血管风险的脂质临界点。在这些临界点下，具有LDL-C浓度大于100mg/dL(2.59mmol/L) 或甚至70mg/dL(1.81mmol/L) 的人处于发生心血管事件的风险中。具有总胆固醇浓度大于200mg/dL(5.18mmol/L) 的人处于发生心血管事件的风险中。男性的HDL-C浓度低于40mg/dL(1.0mmol/L)，女性的HDL-C浓度低于50mg/dL(1.3mmol/L) 的人处于发生心血管事件的风险中。具有禁食甘油三酯浓度大于200mg/dL(2.27mmol/dL) 或甚至150mg/dL(1.70mmol/L) 的人处于发生心血管事件的风险中。具有非-HDL-C浓度大于130mg/dL(3.37mmol/L) 的人也处于发生心血管事件的风险中。

[0069] 尽管本发明的方法特别用于治疗甘油三酯升高，但它们也可用于治疗具有低HDL-C水平、升高的LDL-C水平、升高的非-HDL-C水平或升高的总胆固醇水平之一或其组合的患者。因此，这些方法也可用于治疗具有以下情形的患者：

- [0070] • 低HDL-C
- [0071] • 升高的LDL-C
- [0072] • 升高的非-HDL-C
- [0073] • 升高的总胆固醇

[0074] • 低HDL-C和升高的LDL-C

[0075] • 低HDL-C和升高的非-HDL-C

[0076] • 低HDL-C和升高的总胆固醇

[0077] • 低HDL-C和升高的LDL-C和升高的非-HDL-C

[0078] • 低HDL-C和升高的LDL-C和升高的总胆固醇

[0079] • 低HDL-C和升高的非-HDL-C和升高的总胆固醇

[0080] • 低HDL-C和升高的LDL-C和升高的非-HDL-C和升高的总胆固醇

[0081] • 升高的LDL-C和升高的非-HDL-C

[0082] • 升高的LDL-C和升高的总胆固醇

[0083] • 升高的LDL-C和升高的非-HDL-C和升高的总胆固醇

[0084] • 升高的非-HDL-C和升高的总胆固醇

[0085] 每日施用或每日两次分开施用的佩玛贝特总每日剂量为0.1mg-0.4mg,已显示出可接受的安全性。由于非临床和临床研究表明,佩玛贝特的尿排泄较低,因此预期即使在患有肾损伤的患者中,也可以安全使用佩玛贝特。另外,由于该药物对肝脏中主要药物代谢酶的抑制作用最小,因此不太可能引起药物-药物相互作用;然而,作为强有机阴离子转运多肽(OATP)抑制剂(例如环孢菌素和利福平)的药物确实会与佩玛贝特发生相互作用。因此,与现有的PPAR α 激动剂相比,预期佩玛贝特不仅显示出有效的脂质代谢改善作用,而且还用作具有广泛治疗范围、对具有肾功能不全或使用伴随药物几乎没有限制的药物。

[0086] 来自在具有肾损伤的日本患者中的研究K-877-12的数据发现,即使在具有重度肾损伤的患者中,佩玛贝特药代动力学(PK)也没有有意义的差异,这表明使用佩玛贝特无需调整对于肾损伤剂量即可确保患者安全。

[0087] 在第一实施方案中,本发明提供了在需要的个体中治疗中度或重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括给患者施用治疗有效量的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。

[0088] 根据该实施方案,可以治疗中度或重度高甘油三酯血症。

[0089] 在优选的第一实施方案中,佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.2-1.0mg,每日口服施用。

[0090] 在优选的第一实施方案中,佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.4mg,每日口服施用。

[0091] 在优选的第一实施方案中,佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量每日施用2次。

[0092] 在优选的第一实施方案中,患者具有正常肾功能。

[0093] 在优选的第一实施方案中,患者具有轻度或中度肾损伤。

[0094] 在另一个优选的第一实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度。

[0095] 在另一个优选的第一实施方案中,个体正在使用中或高强度他汀治疗。

[0096] 在另一个优选的第一实施方案中,个体具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。

[0097] 在另一个优选的第一实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且正在使用中至高强度他汀治疗。

[0098] 在另一个优选的第一实施方案中,个体或肾损伤的患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。

[0099] 在另一个优选的第一实施方案中,该方法预防心血管事件,所述心血管事件选自非致命性心肌梗死、非致命性缺血性中风、因需要未计划的冠状动脉血管重建术的不稳定型心绞痛导致的住院治疗、心血管死亡及其组合。

[0100] 在另一个优选的第一实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且正在使用中至高强度他汀治疗,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。

[0101] 在另一个优选的第一实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。

[0102] 在第二实施方案中,本发明提供了在需要的个体中治疗重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括:(a)鉴定具有约500mg/dL(5.65mmol/L)及以上的禁食基线甘油三酯水平的个体;和(b)给个体施用包含佩玛贝特或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0103] 根据该实施方案,可以治疗中度或重度高甘油三酯血症。

[0104] 在优选的第二实施方案中,佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.2-1.0mg,每日口服施用。

[0105] 在优选的第二实施方案中,佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.4mg,每日口服施用。

[0106] 在优选的第二实施方案中,佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量每日施用2次。

[0107] 在优选的第二实施方案中,患者具有正常肾功能。

[0108] 在优选的第二实施方案中,患者具有轻度或中度肾损伤。

[0109] 在另一个优选的第一实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度。

[0110] 在另一个优选的第二实施方案中,个体正在使用中或高强度他汀治疗。

[0111] 在另一个优选的第二实施方案中,个体具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。

[0112] 在另一个优选的第二实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且正在使用中至高强度他汀治疗。

[0113] 在另一个优选的第二实施方案中,个体或肾损伤的患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。

[0114] 在另一个优选的第二实施方案中,该方法预防心血管事件,所述心血管事件选自非致命性心肌梗死、非致命性缺血性中风、因需要未计划的冠状动脉血管重建术的不稳定型心绞痛导致的住院治疗、心血管死亡及其组合。

[0115] 在另一个优选的第二实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C并且正在使用中至高强度他汀治疗,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。

[0116] 在另一个优选的第二实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。

[0117] 在第三实施方案中,本发明提供了在需要的个体中治疗重度高甘油三酯血症的方法,该方法包括:(a)鉴定具有约500mg/dL(5.65mmol/L)-约2000mg/dL(22.6mmol/L)的禁食基线甘油三酯水平的个体;和(b)给个体施用包含佩玛贝特或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0118] 根据该实施方案,可以治疗中度或重度高甘油三酯血症。

[0119] 在优选的第三实施方案中,佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为0.2-

1.0mg,每日口服施用。

[0120] 在优选的第三实施方案中,佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.4mg,每日口服施用。

[0121] 在优选的第三实施方案中,佩玛贝特或其药学上可接受的盐的治疗有效量每日施用2次。

[0122] 在优选的第三实施方案中,患者具有正常肾功能。

[0123] 在优选的第三实施方案中,患者具有轻度或中度肾损伤。

[0124] 在另一个优选的第三实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度。

[0125] 在另一个优选的第三实施方案中,个体正在使用中或高强度他汀治疗。

[0126] 在另一个优选的第三实施方案中,个体具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。

[0127] 在另一个优选的第三实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且正在使用中至高强度他汀治疗。

[0128] 在另一个优选的第三实施方案中,个体或肾损伤患者具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度。

[0129] 在另一个优选的第三实施方案中,该方法预防心血管事件,所述心血管事件选自非致命性心肌梗死、非致命性缺血性中风、因需要未计划的冠状动脉血管重建术的不稳定型心绞痛导致的住院治疗、心血管死亡及其组合。

[0130] 在另一个优选的第三实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且正在使用中至高强度他汀治疗,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。

[0131] 在另一个优选的第三实施方案中,个体具有低于40mg/dL的HDL-C浓度并且具有低于70mg/dL的LDL-C浓度,并且具有200-500mg/dL的甘油三酯浓度。

[0132] 佩玛贝特的给药优选基于施用途径、剂量和治疗时长确定。优选的施用途径为口服。佩玛贝特可以在喂食或禁食状态下施用于患者。

[0133] 可以将佩玛贝特的治疗有效量定义为基于每日的一定范围的适合剂量。因此,在一个实施方案中,治疗有效量为每日口服施用0.1-1.0mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,治疗有效量为每日口服施用0.2-0.8mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,治疗有效量为每日口服施用约0.4mg的佩玛贝特或其药学上可接受的盐。除非另有说明,否则这些剂量基于佩玛贝特的游离碱重量。

[0134] 佩玛贝特的剂量可以作为每日一次剂量或每日两次、三次或四次均匀分开的剂量施用。

[0135] 在一些实施方案中,可以将佩玛贝特施用治疗有效的时间期限。治疗有效的时间期限是指治疗中度或重度高甘油三酯血症所需的时间期限,并且取决于治疗患者的病情和其它因素例如患者的年龄而不同。治疗有效的时间期限通常等于三个或三个月以上的治疗,六个或六个月以上,一年或一年以上,两年或两年以上,三年或三年以上、或者四年或四年以上。

[0136] 本发明的优点部分地在前面的描述中阐述,并且部分地根据本说明书将是显而易见的,或者可以通过实施本发明而获知。本发明的优点将通过所附权利要求中特别指出的要素和组合来实现和获得。应当理解,本文的描述仅是示例性和解释性的,并不限制所要求保护的本发明。

[0137] 通过考虑本文公开的发明的说明书和实践,本发明的其它实施方案对于本领域技术人员而言是显而易见的。预期说明书和实施例仅被视为示例性的,而本发明的真实范围和精神由所附权利要求书指示。

实施例

[0138] 在以下实施例中,已努力确保数值(例如量、温度等)的准确性,但应考虑一些误差和偏差。提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供如何构成和评价本文所要求保护的方法的完整公开和描述,并且其意图纯粹是本发明的示例,而非意图限制本发明人视为其发明的范围。

[0139] 实施例1使用佩玛贝特治疗重度高甘油三酯血症

[0140] 研究标题:

[0141] 用于评价佩玛贝特在具有禁食甘油三酯水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ 并且 $<2000\text{mg/dL}$ 以及正常肾功能的成年患者中的功效和安全性的3期、多中心、安慰剂对照、随机、双盲、12-周研究与40-周、活性剂对照、双盲扩展研究。

[0142] 研究设计:

[0143] 研究K-877-301为3期、多中心、随机的双盲研究,其旨在证实与匹配安慰剂和活性剂对比物非诺贝特(在40-周的扩展期内)相比,每日2次佩玛贝特0.2mg在具有禁食甘油三酯(TG)水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $<2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)和肾功能正常的患者中的功效和安全性(在12-周的疗效期内)。

[0144] 符合条件的患者进入4-到6-周的生活方式稳定期(对于无需清除期的患者,其稳定期为4周;对于使用除他汀类药物、依折麦布或原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型[PCSK9]抑制剂外的脂质改变治疗的患者,为6-周的清除期和稳定期)。稳定期后为2-周的TG合格期(第2次就诊[-2周]和第3次就诊[-1周]),并且基于这两次就诊的平均TG值评价患者的资格。如果患者在TG合格期间的平均TG水平 $\geq 450\text{mg/dL}$ (5.09mmol/L)并且 $<500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L),则可以在1周后第3.1次就诊时再次取得TG测量值。所有3次TG测量的平均值用于确定本研究的资格。确认合格的禁食TG值后,合格的患者进入12-周的随机双盲疗效期。在第4次就诊(第1天)时,给患者以2:1的比例随机分配每日2次的佩玛贝特0.2mg或每日2次的等同的匹配安慰剂片剂。在12-周疗效期期间,患者在第5次就诊(第4周)、第6次就诊(第8周)和第7次就诊(第12周)时返回该地点进行功效和安全性评价。

[0145] 成功完成12-周疗效期的患者有资格在完成第7次就诊(第12周)程序后继续进行40-周、双盲、活性剂对照的扩展期。在12周-疗效期内随机接受每日2次佩玛贝特0.2mg的患者在40-周的扩展期内继续接受每日2次佩玛贝特0.2mg和每日1次匹配非诺贝特的安慰剂145mg。在12-周的疗效期中随机接受每日2次匹配佩玛贝特的安慰剂0.20mg的患者在40-周的扩展期内接受每日1次非诺贝特145mg和每日2次匹配佩玛贝特的安慰剂0.2mg。

[0146] 从第7次就诊(第12周)开始,未服用他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂的患者可以开始治疗,并且接受他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂的患者可以按照指南或当地护理标准所示改变其剂量。

[0147] 在第8次就诊(第16周)后,患者应每12周返回一次该地点,直到最后一次就诊为止(第11次就诊[第52周])。

[0148] 主要目标:

[0149] 本研究的主要目的在于证明从基线到第12周,每日2次佩玛贝特0.2mg与安慰剂相比在具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $< 2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)的患者中降低禁食TG水平方面的功效。

[0150] 次要目标:

[0151] 本研究的次要目标如下:

[0152] 为了评价从基线到第52周,每日2次佩玛贝特0.2mg在具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $< 2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)的患者中降低禁食TG水平方面的功效;

[0153] 为了评价从基线到第12周和第52周,每日2次佩玛贝特0.2mg在具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $< 2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)的患者中改变脂质参数方面的功效;

[0154] 为了评价具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $< 2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)的患者每日2次佩玛贝特0.2mg的安全性和耐受性;和

[0155] 为了对于在人群药代动力学(PK)分析和PK/药效学(PD)分析中使用的目的,确定佩玛贝特的血浆浓度。

[0156] 探索性目标:

[0157] 本研究的探索性目的在于评价具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $< 2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)的患者每日2次佩玛贝特0.2mg治疗非酒精性脂肪肝疾病的潜在功效的指标。

[0158] 患者人群:

[0159] 研究人群由 ≥ 18 岁年龄的男性和女性患者组成,他们从除他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂以外的背景脂质改变治疗中清除后具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $< 2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)并且具有正常的肾功能。允许使用他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂的稳定治疗。40-周活性剂对照的扩展期人群由完成12-周安慰剂对照的疗效期的患者组成。尽管使用他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂的背景脂质改变治疗需要调整,但是40-周活性剂对照的扩展期内的患者仍然可以继续进行本研究。

[0160] 患者人数:

[0161] 约630名患者(420名患者接受佩玛贝特;210名患者接受安慰剂/非诺贝特)

[0162] 剂量水平:

[0163] 12-周疗效期

[0164] 佩玛贝特:0.2mg,每日2次

[0165] 安慰剂:每日2次

[0166] 40-周扩展期

[0167] 佩玛贝特:0.2mg,每日2次/非诺贝特匹配安慰剂:每日1次

[0168] 非诺贝特:145mg,每日1次/佩玛贝特匹配安慰剂:每日2次

[0169] 施用途径:

[0170] 口服

[0171] 治疗期限:

[0172] 本研究由12-周、双盲、安慰剂对照的疗效期、然后是40-周、双盲、活性剂对照的扩

展期组成,使用研究药物总计52周。

[0173] 评价标准:

[0174] 功效:

[0175] 主要功效终点为禁食TG从基线到第12周的百分比改变。将TG的基线定义为第4次就诊(第1天)和在先的TG合格就诊(第3次就诊[第-1周]或第3.1次就诊,如果需要)测量值的平均值。

[0176] 12-周疗效期的次要功效终点包括如下:

[0177] 从基线到第12周的残余胆固醇(计算为总胆固醇[TC]-低密度脂蛋白C[LDL-C]-高密度脂蛋白C[HDL-C])、HDL-C、载脂蛋白(Apo)A1和非-HDL-C的百分比改变;

[0178] 低密度脂蛋白胆固醇通过制备型超速离心法测定;

[0179] 从基线到第12周的TC、LDL-C、游离脂肪酸(FFA)、Apo A2、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo C2、Apo C3和Apo E的百分比改变;

[0180] 从基线到第12周的成纤维细胞生长因子21(FGF21)和高敏感性C-反应蛋白(hsCRP)改变以及从基线到第12周的离子迁移率分析和脂蛋白分数(核磁共振[NMR])的百分比改变;和

[0181] 从基线到第12周的TG:HDL-C、TC:HDL-C、非-HDL-C:HDL-C、LDL-C:Apo B、Apo B:Apo A1和Apo C3:Apo C2的脂质与脂蛋白之比的百分比改变。

[0182] 40-周扩展期的次要功效终点包括如下:

[0183] 从基线到第52周的禁食TG的百分比改变;

[0184] 从基线到第52周的残余胆固醇(计算为TC-LDL-C-HDL-C)、HDL-C、Apo A1和非-HDL-C的百分比改变;

[0185] 低密度脂蛋白胆固醇通过制备型超速离心法测定;

[0186] 从基线到第52周的TC、LDL-C、FFA、Apo A2、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo C2、Apo C3和Apo E的百分比改变;

[0187] 从基线到第52周的FGF21和hsCRP改变以及从基线到第52周的离子迁移率分析和脂蛋白分数(NMR)的百分比改变;和

[0188] 从基线到第52周的TG:HDL-C、TC:HDL-C、非-HDL-C:HDL-C、LDL-C:Apo B、Apo B:Apo A1和Apo C3:Apo C2的脂质与脂蛋白之比的百分比改变。

[0189] 将TG、TC、HDL-C、非HDL-C、LDL-C和残余胆固醇的基线定义为第4次就诊(第1天)和在先的TG合格就诊(第3次就诊[第-1周]或第3.1次就诊,如果需要)的测量值的平均值。将所有其它功效和安全性变量的基线定义为第4次就诊(第1天)。如果这次就诊时的测量值缺失,则使用随机化的研究药物的第一次剂量之前的最后一个测量值。

[0190] 对于随机接受安慰剂(在12-周疗效期内)和非诺贝特145mg(在40-周扩展期内)的患者,还探讨了从第7次就诊(第12周)的疗效和安全性变量的变化。

[0191] 12-周疗效期的探索性功效终点包括如下:

[0192] 从基线到第12周时启示肝炎和纤维化的选择的生物标志物的改变,包括细胞角蛋白-18(CK-18)、铁蛋白、透明质酸、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IV型胶原蛋白和脂连素。

[0193] 40-周扩展期的探索性功效终点包括如下:

[0194] 从基线到第52周的启示肝炎和纤维化的选择的生物标志物的改变,包括CK-18、铁

蛋白、透明质酸、TNF- α 、IV型胶原蛋白和脂连素。

[0195] 安全性：

[0196] 安全性评价包括不良事件(AE)、临床实验室测定(化学、血液学、凝固特性、内分泌学和尿分析)、12-导联心电图(ECG)、生命体征(心率、呼吸频率和血压)和体格检查。

[0197] 药代动力学/药效学：

[0198] 在12-周疗效期期间采集的药代动力学浓度用于人群PK分析和PK/PD分析。

[0199] 入选标准：

[0200] 能够理解并且希望在整个研究期间遵守所有研究要求和程序，并且给出书面知情同意；

[0201] 年龄 \geqslant 18岁；

[0202] 接受他汀治疗的患者必须满足如下标准之一：

[0203] 年龄 \geqslant 21岁，具有临床动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)(急性冠脉综合征或心肌梗死史、稳定型或不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建术、中风、推定动脉粥样硬化源性的短暂性脑缺血发作[TIA]或者外周动脉疾病或血管重建术)、使用高强度他汀(或中强度他汀，条件是出于安全考虑不是高强度他汀的候选者)；

[0204] 年龄 \geqslant 21岁，具有LDLC \geqslant 190mg/dL史，这不归因于次要的可改变的原因，使用高强度他汀(或中强度他汀，条件是出于安全考虑不是高强度他汀的候选者)；

[0205] 年龄为40-75岁(包括端点)，无临床ASCVD，但患有糖尿病并且有LDLC 70-189mg/dL(包括端点)史，使用中或高强度他汀；或

[0206] 年龄在40-75岁(包括端点)，无临床ASCVD或糖尿病，有LDLC 70-189mg/dL(包括端点)史，使用中或高强度他汀通过队列方程估算10年ASCVD风险 \geqslant 7.5%；

[0207] 当前未使用他汀的患者必须不满足上述列出的他汀治疗的标准；

[0208] 排除标准：

[0209] 在本研究过程中需要除研究药物(佩玛贝特或非诺贝特)、他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂以外的其它脂质改变治疗的患者。这些包括胆汁酸多价螯合剂、非-研究性贝特、烟酸(>100mg/天)、 ω 3脂肪酸(>1000mg/天)或用于改变脂质代谢的任何补充剂，包括但不限于红曲酵母补充剂、大蒜补充剂、大豆异黄酮补充剂、甾醇/甾烷醇产品或甘蔗脂肪醇(policosanols)；

[0210] 在第1次就诊时体重指数(BMI) $>$ 45kg/m²(第8周或第6周)；

[0211] 具有1型糖尿病的患者；

[0212] 新诊断的(第2次就诊[第2周]前3个月内)的患者

[0213] 或难以控制的2型糖尿病(T2DM)，定义为第1次就诊时(第8周或第6周)血红蛋白A1c $>$ 9.5%；

[0214] 统计学分析：

[0215] 功效：

[0216] 为了将家庭式I类误差控制在0.05级，实施了固定的顺序测试程序。按照分级步下的方式，首先测试主要终点，然后测试次要终点，以下分级方式测试：按(1)残留胆固醇(计算为TC-LDL-C-HDL-C)、(2)HDL-C、(3)Apo A1和(4)非-HDL-C的固定顺序从基线到第12周的百分比改变。每次测试计划在0.05的显著性水平上执行。有关这些功效终点的推断结

论要求前一项的统计学显著性。

[0217] 对于其它功效终点,给出了标称p-值和95%置信区间(CI),但不应视为确认性的。

[0218] 主要功效分析基于Hodges-Lehmann估计与基于完全分析集(FAS)的模式混合模型插补(imputation)。模式混合模型用作主要插补方法(primary imputation method),其作为从基线到第12周的禁食TG百分比改变的主要分析的组成部分。该插补模型包括因素例如患者人口统计学、疾病状况和基线TG,以及坚持治疗。插补模型推定缺失的第12周TG值,如下:

[0219] 对于不坚持治疗并且未进行第12周测量的患者,缺失数据插补方法将使用同一治疗组中未坚持治疗并且进行第12周测量的患者;和

[0220] 如果在同一治疗组中没有不坚持治疗并且进行第12周测量的患者,则按以下方式插补缺失的第12周TG值:

[0221] 对于佩玛贝特组,认为治疗效果已被清除,并且基线TG值用于插补第12周的TG值;和

[0222] 对于安慰剂组,假定随机缺失,则插补缺失的第12周TG值,包括患者人口统计学、疾病状况以及来自安慰剂组的基线和基线后功效数据。

[0223] 在多次插补步骤之后,通过非参数Hodges-Lehmann方法分析每个插补数据集,并且组合Hodges-Lehmann估计和标准误差以产生治疗差异估计值以及95%CI和p值。

[0224] 探索其它敏感性方法包括(1)插补方法的Hodges-Lehmann估计,使用基于FAS的逻辑回归估计的缺失概率,以及(2)与基线相比使用基于FAS的模式混合模型插补在TG方面的秩转换的第12周百分比改变的协方差分析(ANCOVA)。可以探索其它统计学方法,包括混合效应模型重复测量(MMRM),用基于FAS的基线相比的TG百分比改变。

[0225] 使用Per-Protocol Set重复进行主要功效分析。

[0226] 提供基线、每次计划就诊时(患者数、平均数、标准偏差、中位数、最小值、最大值、第25个百分位数和第75个百分位数)以及从基线到每次计划就诊时的禁食TG的改变和百分比改变的汇总统计数据。

[0227] 分级步下试验方法中包括的次要功效终点包括从基线到第12周在固定顺序(1)残留胆固醇、(2)HDL-C、(3)Apo A1和(4)非-HDL-C方面的百分比改变。

[0228] 使用ANCOVA模型与用于初步分析相同的插补方法分析12-周疗效期间的次要和探索性功效终点。ANCOVA模型包括国家、当前他汀治疗应用(不使用他汀治疗相对当前正在接受他汀治疗)以及治疗作为因素;基线值作为协变量。如果不满足正态性假设,则使用与主要分析所用的插补方法相同的Hodges Lehmann估计。

[0229] 描述性地概括从基线到第52周的禁食TG百分比改变的次要功效终点。对每次就诊还概括了非诺贝特组在40-周扩展期期间从第7次就诊(第12周)的改变。描述性地概括40-周扩展期期间的其它功效终点。不进行假设检验。

[0230] 可以基于他汀治疗(他汀治疗相对无他汀治疗)、性别、年龄(<65岁相对≥65岁)、人种(白人相对非白人)、种族和其它基线特征对患者亚群进行选定的主要、次要和探索性功效变量分析。

[0231] 安全性:

[0232] 针对12-周疗效期、40-周扩展期和总体安全性分析集的安全终点数据进行了汇

总。

[0233] AE使用最新版的Medical Dictionary for Regulatory Activities进行编码。AE和严重AE(SAE)的一般概述根据AE的总数、严重性以及与每个治疗组的研究药物的相关性概括。还概括了导致退出的AE和导致死亡的SAE的数量。AE的发生率按身体系统和治疗组概括。还通过系统器官类别和优选期限概括了治疗出现的AE的发生率。

[0234] 按就诊和治疗组概括安全性实验室数据,以及从基线的改变。标记低于参考范围的下限或高于参考范围的上限的值。标记鉴定为具有临床显著性的那些值或值的变化。概括特别有意义的实验室异常,例如肝功能检查和胰腺炎事件。

[0235] 还按就诊和治疗组概括生命体征和12-导联心电图,以及从基线的改变。

[0236] 药代动力学:

[0237] 分别分析和报告人群PK和PK/PD数据。浓度-时间数据使用人群方法和隔室模型进行建模,并且检查患者特征的影响以确定它们是否影响药物暴露。患者特征包括年龄、性别、种族、BMI、国家等。此外,还研究了药物浓度与安全变量之间的关系。安全变量包括但不限于AST、ALT、碱性磷酸酶和CK。暴露测量值(预测的清除率、浓度-时间曲线下的面积[AUC]和/或最大血浆PK浓度[C_{max}])与安全变量相关。

[0238] 实施例2使用佩玛贝特治疗重度高甘油三酯血症

[0239] 研究标题:

[0240] 用于评价佩玛贝特在具有禁食甘油三酯水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ 并且 $<2000\text{mg/dL}$ 和轻度或中度肾损伤的成年患者中的功效和安全性的3期、多中心、安慰剂对照、随机、双盲、12-周研究与40-周、活性剂对照、双盲扩展研究。

[0241] 研究设计:

[0242] 研究K-877-303为3期、多中心、随机研究,其旨在证实与匹配安慰剂(在双盲的12-周疗效期内)和活性剂对比物非诺贝特(在标签公开的40-周的扩展期内)相比,每日2次佩玛贝特0.2mg在具有禁食甘油三酯(TG)水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $<2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)和轻度或中度肾损伤(估计的肾小球过滤率[eGFR] $\geq 30\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 并且 $<90\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$)的患者中的功效和安全性。

[0243] 符合条件的患者进入4-到6-周的生活方式稳定期(对于无需清除期的患者,其稳定期为4周;对于使用除他汀、依折麦布或前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9[PCSK9]抑制剂外的脂质改变治疗的患者,为6-周的清除期和稳定期)。稳定期后为2-周的TG合格期(第2次就诊[第-2周]和第3次就诊[第-1周]),并且基于这两次就诊的平均TG值评价患者的资格。如果患者在TG合格期间的平均TG水平 $\geq 450\text{mg/dL}$ (5.09mmol/L)并且 $<500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L),则可以在1周后第3.1次就诊时再次取得TG测量值。所有3次TG测量的平均值用于确定本研究的资格。确认合格的禁食TG值后,合格的患者进入12-周的随机双盲疗效期。在第4次就诊(第1天)时,给患者以2:1的比例随机分配每日2次的佩玛贝特0.2mg或每日2次的等同的匹配安慰剂片剂。在12-周疗效期期间,患者在第5次就诊(第4周)、第6次就诊(第8周)和第7次就诊(第12周)时返回该地点进行功效和安全性评价。

[0244] 成功完成12-周疗效期的患者有资格在完成第7次就诊(第12周)程序后继续进行40-周、标签公开、活性剂对照的扩展期。在12周-疗效期内随机接受每日2次佩玛贝特0.2mg的患者在40-周的扩展期内继续每日2次接受佩玛贝特0.2mg。在12-周的疗效期中随机接受

每日2次匹配佩玛贝特的安慰剂0.20mg的患者在第7次就诊(第12周)时开始非诺贝特给药48mg,每日1次。从第8次就诊(第16周)开始,研究人员可以根据当地的护理标准谨慎地调整非诺贝特给药剂量(至145mg,每日1次)。

[0245] 从第7次就诊(第12周)开始,未使用他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂的患者可以开始治疗,并且接受他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂的患者可以按照指南或当地护理标准所示改变其剂量。

[0246] 在第8次就诊(第16周)后,患者应每12周返回一次该地点,直到最后一次就诊(第11次就诊[第52周])。

[0247] 主要目标:

[0248] 本研究的主要目的在于证明从基线到第12周、每日2次佩玛贝特0.2mg与安慰剂相比在降低具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $<2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)和轻度或中度肾损伤的患者中的禁食TG水平方面的功效。

[0249] 次要目标:

[0250] 本研究的次要目标如下:

[0251] 为了评价从基线到第52周每日2次佩玛贝特0.2mg在降低具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $<2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)和轻度或中度肾损伤的患者中的禁食TG水平方面的功效;

[0252] 为了评价从基线到第12周和第52周每日2次佩玛贝特0.2mg在改变具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $<2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)和轻度或中度肾损伤的患者中的脂质参数方面的功效;

[0253] 为了评价具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $<2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)和轻度或中度肾损伤的患者每日2次佩玛贝特0.2mg的安全性和耐受性;和

[0254] 为了对于在人群药代动力学(PK)分析和PK/药效学(PD)分析中使用的目的,确定佩玛贝特的血浆浓度。

[0255] 探索性目标:

[0256] 本研究的探索性目的在于评价具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $<2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)和轻度或中度肾损伤的患者中每日2次佩玛贝特0.2mg治疗非酒精性脂肪肝疾病中的潜在功效的指标。

[0257] 患者人群

[0258] 研究人群由 ≥ 18 岁年龄的男性和女性患者组成,他们从除他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂以外的背景脂质改变治疗中清除后具有禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $<2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L)并且具有正常的肾功能。允许使用他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂的稳定治疗。40-周活性剂对照的扩展期人群由完成12-周安慰剂对照的疗效期的患者组成。尽管使用他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂的背景脂质改变治疗需要调整,但是40-周活性剂对照的扩展期内的患者仍然可以继续进行本研究。

[0259] 患者人数:

[0260] 约420位患者(280位患者接受佩玛贝特;140位患者接受安慰剂/非诺贝特)

[0261] 剂量水平:

[0262] 12-周疗效期

- [0263] 佩玛贝特:0.2mg,每日2次
- [0264] 安慰剂:每日2次
- [0265] 40-周扩展期
- [0266] 佩玛贝特:0.2mg,每日2次/非诺贝特匹配安慰剂:每日1次
- [0267] 非诺贝特:48mg,每日1次或145mg,每日1次/佩玛贝特匹配安慰剂:每日2次
- [0268] 施用途径:
- [0269] 口服
- [0270] 治疗期限:
- [0271] 本研究由12-周、双盲、安慰剂对照的疗效期,随后是40-周、双盲、活性剂对照的扩展期组成,使用研究药物总计52周。
- [0272] 评价标准:
- [0273] 功效:
- [0274] 主要功效终点为禁食TG从基线到第12周的百分比改变。将TG的基线定义为第4次就诊(第1天)和在先的TG合格就诊(第3次就诊[第-1周]或第3.1次就诊,如果需要)测量值的平均值。
- [0275] 12-周疗效期的次要功效终点包括如下:
- [0276] 从基线到第12周的残余胆固醇(计算为总胆固醇[TC]-低密度脂蛋白C[LDL-C]-高密度脂蛋白C[HDL-C])、HDL-C、载脂蛋白(Apo)A1和非-HDL-C的百分比改变;
- [0277] 低密度脂蛋白胆固醇通过制备型超速离心测定;
- [0278] 从基线到第12周的TC、LDL-C、游离脂肪酸(FFA)、Apo A2、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo C2、Apo C3和Apo E的百分比改变;
- [0279] 从基线到第12周的成纤维细胞生长因子21(FGF21)和高敏感性C-反应蛋白(hsCRP)改变以及从基线到第12周的离子迁移率分析和脂蛋白分数(核磁共振[NMR])的百分比改变;和
- [0280] 从基线到第12周的TG:HDL-C、TC:HDL-C、非-HDL-C:HDL-C、LDL-C:Apo B、Apo B:Apo A1和Apo C3:Apo C2的脂质与脂蛋白之比的百分比改变。
- [0281] 40-周扩展期的次要功效终点包括如下:
- [0282] 从基线到第52周的禁食TG的百分比改变;
- [0283] 从基线到第52周的残余胆固醇(计算为TC-LDL-C-HDL-C)、HDL-C、Apo A1和非-HDL-C的百分比改变;
- [0284] 低密度脂蛋白胆固醇通过制备型超速离心法测定;
- [0285] 从基线到第52周的TC、LDL-C、FFA、Apo A2、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo C2、Apo C3和Apo E的百分比改变;
- [0286] 从基线到第52周的FGF21和hsCRP改变以及从基线到第52周的离子迁移率分析和脂蛋白分数(NMR)的百分比改变;和
- [0287] 从基线到第52周的TG:HDL-C、TC:HDL-C、非-HDL-C:HDL-C、LDL-C:Apo B、Apo B:Apo A1和Apo C3:Apo C2的脂质与脂蛋白之比的百分比改变。
- [0288] 将TG、TC、HDL-C、非-HDL-C、LDL-C和残余胆固醇的基线定义为第4次就诊(第1天)和在先的TG合格就诊(第3次就诊[第-1周]或第3.1次就诊,如果需要)的测量值的平均值。

将所有其它功效和安全性变量的基线定义为第4次就诊(第1天)。如果这次就诊时的测量值缺失,则使用第一剂量随机化的研究药物之前的最后一个测量值。

[0289] 对于随机接受安慰剂(在12-周疗效期内)和非诺贝特(在40-周扩展期内)的患者,还探讨了从第7次就诊(第12周)的功效和安全性变量的变化。

[0290] 12-周疗效期的探索性功效终点包括如下:

[0291] 从基线到第12周的启示肝炎和纤维化的选择的生物标志物的改变,包括角蛋白-18(CK-18)、铁蛋白、透明质酸、肿瘤坏死因子(TNF- α)、IV型胶原蛋白和脂连素。

[0292] 40-周扩展期的探索性功效终点包括如下:

[0293] 从基线到第52周的启示肝炎和纤维化的选择的生物标志物的改变,包括CK-18、铁蛋白、透明质酸、TNF- α 、IV型胶原蛋白和脂连素。

[0294] 安全性:

[0295] 安全性评价包括不良反应(AE)、临床实验室测定(化学、血液学、凝固特性、内分泌学和尿分析)、12-导联心电图(ECG)、生命体征(心率、呼吸频率和血压)和体格检查。

[0296] 药代动力学/药效学:

[0297] 在12-周疗效期期间采集的药代动力学浓度用于人群PK分析和PK/PD分析。

[0298] 入选标准:

[0299] 能够理解并且希望在整个研究期间遵守所有研究要求和程序,并且给出书面知情同意;

[0300] 年龄 ≥ 18 岁;

[0301] 接受他汀治疗的患者必须满足如下标准之一:

[0302] 年龄 ≥ 21 岁,具有临床动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)(急性冠脉综合征或心肌梗死史、稳定型或不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建术、中风、推定动脉粥样硬化源性的短暂性脑缺血发作[TIA]或者外周动脉疾病或血管重建术)、使用高强度他汀(或中强度他汀,条件是出于安全考虑不是高强度他汀的候选者);

[0303] 年龄 ≥ 21 岁,具有LDLC $\geq 190\text{mg/dL}$ 史,这并不归因于次要的可改变的原因,使用高强度他汀(或中强度他汀,条件是出于安全考虑不是高强度他汀的候选者);

[0304] 年龄为40-75岁(包括端点),无临床ASCVD,但患有糖尿病并且有LDLC 70-189mg/dL(包括端点)史,使用中或高强度他汀;或

[0305] 年龄在40-75岁(包括端点),无临床ASCVD或糖尿病,有LDLC 70-189mg/dL(包括端点)史,使用中或高强度他汀通过队列方程估算10年ASCVD风险 $\geq 7.5\%$;

[0306] 当前未使用他汀的患者必须不满足上述列出的他汀治疗的标准;

[0307] 基于第2次就诊(第-2周)和第3次就诊(第-1周)的平均值的禁食TG水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ (5.65mmol/L)并且 $< 2000\text{mg/dL}$ (22.60mmol/L);

[0308] 在第1次就诊时(第-8周或第-6周)正常肾功能(即估计的肾小球过滤率[eGFR] $\geq 90\text{mL/min/1.73m}^2$);

[0309] 排除标准:

[0310] 在本研究过程中需要除研究药物(佩玛贝特或非诺贝特)、他汀、依折麦布或PCSK9抑制剂以外的其它脂质改变治疗的患者。这些包括胆汁酸多价螯合剂、非-研究性贝特、烟酸($> 100\text{mg/天}$)、 $\omega 3$ 脂肪酸($> 1000\text{mg/天}$)或用于改变脂质代谢的任何补充剂,包括但不限

于红曲酵母补充剂、大蒜补充剂、大豆异黄酮补充剂、甾醇/甾烷醇产品或甘蔗脂肪醇 (policosanols)；

[0311] 第1次就诊(第8周或第6周)时的体重指数(BMI)>45kg/m²；

[0312] 具有1型糖尿病的患者；

[0313] 新诊断的(第2次就诊[第2周]前3个月内)或难以控制的2型糖尿病(T2DM)的患者，定义为第1次就诊(第8周或第6周)时的血红蛋白A1c>9.5%；

[0314] 统计学分析：

[0315] 功效：

[0316] 为了将家庭式I类误差控制在0.05级，实施了固定的顺序测试程序。按照分级步下的方式，首先测试主要终点，然后测试次要终点，以以下分级方式测试：按(1)残留胆固醇(计算为TC-LDL-C-HDL-C)、(2)HDL-C、(3)Apo A1和(4)非-HDL-C的固定顺序从基线到第12周的百分比改变。每次测试计划在0.05的显著性水平上执行。有关这些功效终点的推断结论要求前一项的统计学显著性。

[0317] 对于其它功效终点，给出了标称p-值和95%置信区间(CI)，但不应视为确认性的。

[0318] 主要功效分析基于Hodges-Lehmann估计与基于完全分析集(FAS)的模式混合模型插补(imputation)。模式混合模型用作主要插补方法(primary imputation method)，其作为从基线到第12周的禁食TG百分比改变的主要分析的组成部分。该插补模型包括因素例如患者人口统计学、疾病状况和基线TG，以及坚持治疗。插补模型推定缺失的第12周TG值，如下：

[0319] 对于不坚持治疗并且未进行第12周测量的患者，缺失数据插补方法将使用同一治疗组中未坚持治疗并且进行第12周测量的患者；和

[0320] 如果在同一治疗组中没有不坚持治疗并且进行第12周测量的患者，则按以下方式插补缺失的第12周TG值：

[0321] 对于佩玛贝特组，认为治疗效果已被清除，并且基线TG值用于插补第12周的TG值；和

[0322] 对于安慰剂组，假定随机缺失，则插补缺失的第12周TG值，包括患者人口统计学、疾病状况以及来自安慰剂组的基线和基线后功效数据。

[0323] 在多次插补步骤之后，通过非参数Hodges-Lehmann方法分析每个插补数据集，并且组合Hodges-Lehmann估计和标准误差以产生治疗差异估计值以及95%CI和p-值。

[0324] 探索其它敏感性方法包括(1)插补方法的Hodges-Lehmann估计，使用基于FAS的逻辑回归估计的缺失概率，以及(2)与基线相比使用基于FAS的模式混合模型插补在TG方面的秩转换的第12周百分比改变的协方差分析(ANCOVA)。可以探索其它统计学方法，包括混合效应模型重复测量(MMRM)，用基于FAS的基线相比的TG百分比改变。

[0325] 使用Per-Protocol Set重复进行主要功效分析。

[0326] 提供基线、每次计划就诊时(患者数、平均数、标准偏差、中位数、最小值、最大值、第25个百分位数和第75个百分位数)以及从基线到每次计划就诊时的禁食TG的改变和百分比改变的汇总统计数据。

[0327] 分级步下试验方法中包括的次要功效终点包括从基线到第12周在固定顺序(1)残留胆固醇、(2)HDL-C、(3)Apo A1和(4)非-HDL-C方面的百分比改变。

[0328] 使用ANCOVA模型与用于初步分析相同的插补方法分析12-周疗效期期间的次要和探索性功效终点。ANCOVA模型包括国家、当前他汀治疗应用(不使用他汀治疗相对当前正在接受他汀治疗)以及治疗作为因素;基线值作为协变量。如果不满足正态性假设,则使用与主要分析所用的插补方法相同的Hodges Lehmann估计。

[0329] 描述性地概括从基线到第52周的禁食TG百分比改变的次要功效终点。对每次就诊还概括了非诺贝特组在40-周扩展期期间从第7次就诊(第12周)的改变。描述性地概括40-周扩展期期间的其它功效终点。不进行假设检验。

[0330] 可以基于他汀治疗(他汀治疗相对无他汀治疗)、性别、年龄(<65岁相对≥65岁)、人种(白人相对非白人)、种族和其它基线特征对患者亚群进行选定的主要、次要和探索性功效变量分析。

[0331] 安全性:

[0332] 针对12周疗效期、40周扩展期和总体的安全性分析集合的安全终点数据进行了汇总。

[0333] AE使用最新版的Medical Dictionary for Regulatory Activities进行编码。AE和严重AE(SAE)的一般概述根据AE的总数、严重性以及与每个治疗组的研究药物的相关性概括。还概括了导致退出的AE和导致死亡的SAE的数量。AE的发生率按身体系统和治疗组概括。还通过系统器官类别和优选期限概括了治疗出现的AE的发生率。

[0334] 按就诊和治疗组概括安全性实验室数据,以及从基线的改变。标记低于参考范围的下限或高于参考范围的上限的值。标记鉴定为具有临床显著性的那些值或值的变化。概括特别有意义的实验室异常,例如肝功能检查和胰腺炎事件。

[0335] 还按就诊和治疗组概括生命体征和12-导联心电图,以及从基线的改变。

[0336] 药代动力学:

[0337] 分别分析和报告人群PK和PK/PD数据。浓度-时间数据使用人群方法和隔室模型进行建模,并且检查患者特征的影响以确定它们是否影响药物暴露。患者特征包括年龄、性别、种族、BMI、国家等。此外,还研究了药物浓度与安全变量之间的关系。安全变量包括但不限于AST、ALT、碱性磷酸酶和CK。暴露测量值(预测的清除率、浓度-时间曲线下的面积[AUC]和/或最大血浆PK浓度[C_{max}])与安全变量相关。

[0338] 引用的参考文献

[0339] 在整个本申请中,引用了多种出版物。这些出版物的公开内容通过引用整体并入到本申请中,以便更全面地描述本发明所属的技术状态。对于其中所包含的材料,所公开的参考文献也被单独地和具体地通过引用并入本文,在该参考文献所依赖的句子中对其进行讨论。

[0340] 1.Miller M,Stone NJ,Ballantyne C等人,American Heart Association Clinical Lipidology,Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition,Physical Activity, and Metabolism;Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology;Council on Cardiovascular Nursing;Council on the Kidney in Cardiovascular Disease.Triglycerides and cardiovascular disease:a scientific statement from the American Heart Association.Circulation.2011;123(20):2292-2333.

- [0341] 2.Scherer J,Singh VP,Pitchumoni CS,Yadav D.Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis:an update.J Clin Gastroenterol.2014;48(3) :195–203。
- [0342] 3.Anderson F,Thomson SR,Clarke DL,Buccimazza I.Dyslipidaemic pancreatitis Clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes.Pancreatology.2009;9(3) :252–257。
- [0343] 4.Deng LH,Xue P,Xia Q,Yang NX,Wan MH.Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis.World J Gastroenterol.2008;14(28) :4558–4561。
- [0344] 5.Staels B,Dallongeville J,Auwerx J,Schoonjans K,Leitersdorf E,Fruchart JC.Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism.Circulation.1998;98:2088–2093。
- [0345] 6.National Institutes of Health,National Heart,Lung, and Blood Institute.Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection,Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III)Final Report.2002;pII-1–61;2002年9月。
- [0346] 7.Pirillo A,Catapano AL.Update on the management of severe hypertriglyceridemia—focus on free fatty acid forms of omega-3.Drug Des Devel Ther.2015;9:2128–2137。
- [0347] 8.Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology(ESC) and the European Atherosclerosis Society(EAS).ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.Eur Heart J.2011;32:1769–1818。
- [0348] 9.**Lipidil®**片剂说明书,2012年5月修订(第2版)。
- [0349] 10.**Bezatol®**SR片剂说明书,2009年6月修订(第12版)。
- [0350] 11.氯贝特胶囊剂说明书,2009年7月修订(第6版)。
- [0351] 12.环丙贝特100mg片剂,eMedicines药典中的产品特征概述。
- [0352] 13.Lopid 300mg胶囊剂和600mg片剂,eMedicines药典中的产品特征概述。
- [0353] 14.**Tricor®**片剂说明书,2011年9月修订。
- [0354] 15.**Trilipix®**胶囊剂说明书,2012年9月修订。
- [0355] 16.**Lopid®**片剂说明书,2010年9月修订。