202045154

(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 202045154 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：109104715　(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 14 日

(51)Int. Cl.：*A61K31/202 (2006.01)*　*A61P9/10 (2006.01)*

(30)優先權：2019/02/15　美國　62/806,439

(71)申請人：愛爾蘭商艾瑪琳製藥愛爾蘭有限公司 (愛爾蘭) AMARIN PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：曾尼　帕雷什 SONI, PARESH (ZA)；曼谷　梅哈爾 MANKU, MEHAR (GB)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：33 項　圖式數：58　共 262 頁

(54)名稱

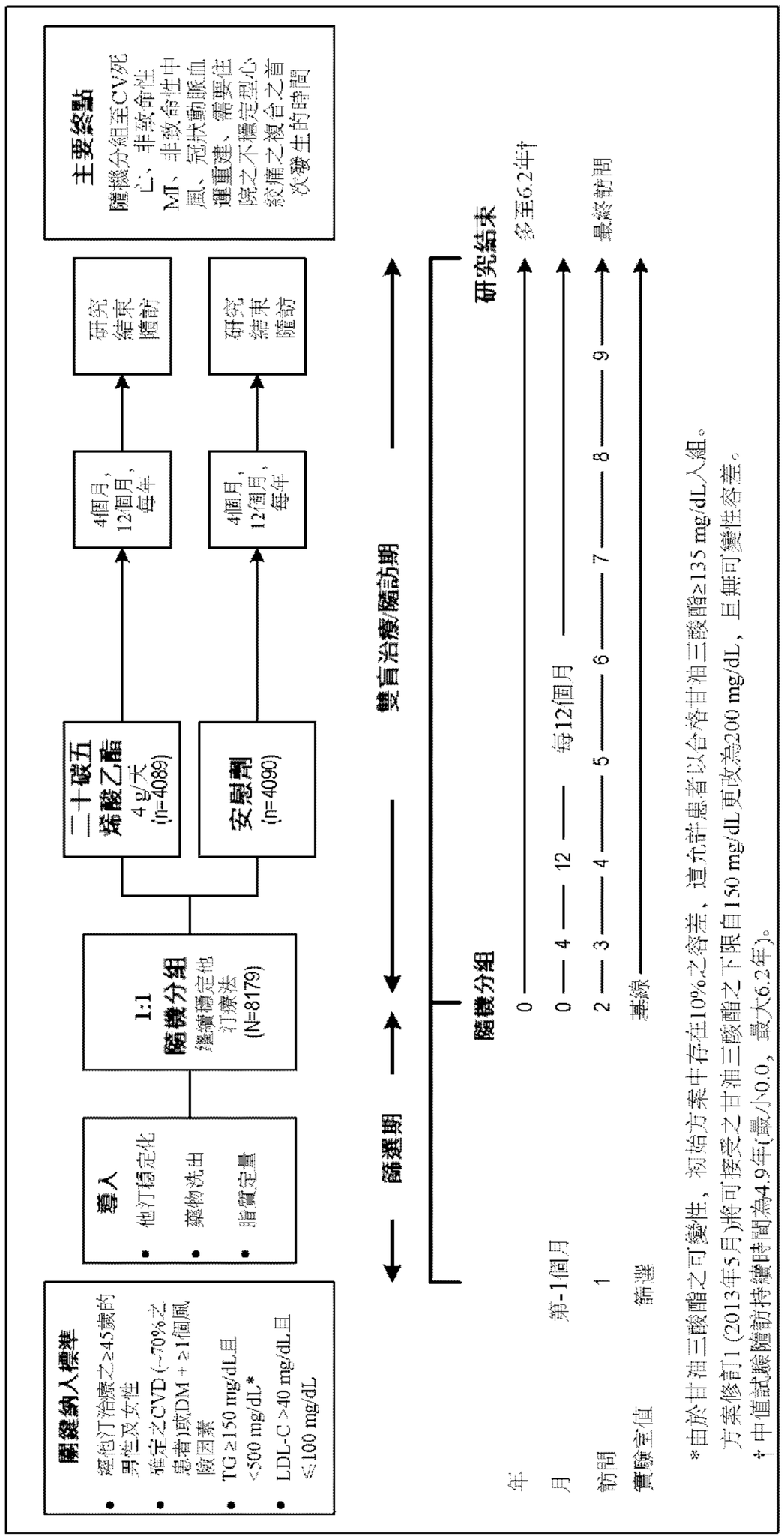
藉由增加血清及血漿 EPA 及 DPA 含量來降低經他汀治療之受試者之心血管事件之風險的方法

(57)摘要

在各種實施例中，本發明提供降低處於他汀療法之受試者之心血管事件之風險的方法，該方法藉由向該受試者投與包含約 1 g 至約 4 g 二十碳五烯酸乙酯或其衍生物之醫藥組合物，藉由增加該受試者之血漿及血清 EPA 含量來達成。

In various embodiments, the present disclosure provides methods reducing the risk of a cardiovascular event in a subject on statin therapy by administering to the subject a pharmaceutical composition comprising about 1 g to about 4 g of eicosapentaenoic acid ethyl ester or a derivative thereof by increasing the subject's plasma and serum EPA levels.

指定代表圖：


主要終點
隨機分組至CV死亡、非致命性MI、非致命性中風、冠狀動脈血運重建、需要住院之不穩定型心絞痛之複合之首次發生的時間
研究結束隨訪
研究結束隨訪
4個月，12個月，每年
4個月，12個月，每年
二十碳五烯酸乙酯 4 g/天 (n=4089)
安慰劑 (n=4090)
1:1 隨機分組
繼續穩定他汀療法 (N=8179)
研究結束
多至6.2年
最終範圍
雙盲治療/隨訪期
隨機分組
0
0 — 4 — 12 — 每12個月
2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 8
基線
篩選期
關鍵納入標準
經他汀治療之≥45歲的男性及女性
確定之CVD (~70%之患者)或DM + ≥1個風險因素
TG ≥150 mg/dL且 <500 mg/dL*
LDL-C >40 mg/dL且 ≤100 mg/dL
導入
他汀穩定化
藥物洗出
脂質定量
年
月
期間
實驗室值
第-1個月
1
篩選
*由於甘油三酸酯之可變性，初始方案中存在10%之容差，這允許患者以合格甘油三酸酯≥135 mg/dL入組。
方案修訂1 (2013年5月)將可接受之甘油三酸酯之下限自150 mg/dL更改為200 mg/dL，且無可變性容差。
†中值試驗隨前持續時間為4.9年(最小0.0，最大6.2年)。

【圖1】

202045154

【發明摘要】

【中文發明名稱】 藉由增加血清及血漿EPA及DPA含量來降低經他汀治療之受試者之心血管事件之風險的方法

【英文發明名稱】 METHODS OF REDUCING THE RISK OF A CARDIOVASCULAR EVENT IN A STATIN-TREATED SUBJECT BY INCREASING SERUM AND PLASMA EPA AND DPA LEVELS

【中文】

在各種實施例中，本發明提供降低處於他汀療法之受試者之心血管事件之風險的方法，該方法藉由向該受試者投與包含約1 g至約4 g二十碳五烯酸乙酯或其衍生物之醫藥組合物，藉由增加該受試者之血漿及血清EPA含量來達成。

【英文】

In various embodiments, the present disclosure provides methods reducing the risk of a cardiovascular event in a subject on statin therapy by administering to the subject a pharmaceutical composition comprising about 1 g to about 4 g of eicosapentaenoic acid ethyl ester or a derivative thereof by increasing the subject's plasma and serum EPA levels.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 藉由增加血清及血漿EPA及DPA含量來降低經他汀治療之受試者之心血管事件之風險的方法

【英文發明名稱】 METHODS OF REDUCING THE RISK OF A CARDIOVASCULAR EVENT IN A STATIN-TREATED SUBJECT BY INCREASING SERUM AND PLASMA EPA AND DPA LEVELS

優先權主張

【0001】 本申請主張於2019年2月15日申請的美國臨時申請號62/806,439之優先權，其各全部內容以引用之方式併入本文並仰賴其。

【技術領域】

【0002】

【先前技術】

【0003】 心血管疾病係美國及大多數歐洲國家的主要死亡原因之一。據估計僅在美國就有超過七千萬人患有心血管疾病或病症，包括但不限於高血壓、冠心病、血脂異常、充血性心臟衰竭及中風。

【0004】 脂質調節劑Lovaza®被指示為飲食輔助劑，以降低甘油三酸酯含量非常高之成年患者的甘油三酸酯含量。不幸的是，Lovaza®可以顯著提高某些患者的LDL-C及/或非HDL-C含量。存在對心血管疾病及病症之改善治療的需求。

【發明內容】

【0005】 本發明涉及降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該等方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g二十碳五烯酸(EPA)或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯，其中該受試者展現血清及/或血漿EPA與基線相比之增加。

【0006】 在一些態樣中，本發明涉及降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該等方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g二十碳五烯酸(EPA)或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯，持續一段時間以有效地使該受試者之血清及/或血漿EPA含量增加至至少約115 mg/L。

【0007】 在另一態樣中，本發明涉及降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該等方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g EPA，持續一段時間以有效地使該受試者之血清及/或血漿EPA含量增加至至少約180 mg/L，以及血清及/或血漿二十二碳五烯酸(DPA)含量增加至至少約40 mg/L。

【0008】 在一些態樣，本發明涉及降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、心肌梗塞及/或中風之風險的方法，藉由對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天4 g二十碳五烯酸(EPA)或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯，持續一段時間以有效地增加該受試者之血清及/或血漿EPA及/或DPA含量。

【0009】 在其他態樣，本發明涉及降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、心肌梗塞及/或中風之風險的方法，藉由對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天4 g二十碳五烯

酸(EPA)或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯，持續一段時間以有效地增加該受試者之血清及/或血漿EPA與花生四烯酸(AA)的比率。

【0010】 在另一態樣，本發明涉及降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、心肌梗塞及/或中風之風險的方法，藉由對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天4 g二十碳五烯酸(EPA)或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯，持續一段時間以有效地增加該受試者之血清及/或血漿EPA及DPA與AA之比率。

【0011】 在一些實施例中，該等方法還包括在將醫藥組合物投與給受試者之前測量該受試者之血清及/或血漿EPA、DPA、DHA及/或AA含量的步驟。在另一實施例中，該等方法還包括在將醫藥組合物投與給受試者之前測量該受試者之血清及/或血漿EPA與AA之比率及/或EPA及DPA與AA之比率的步驟。在一些實施例中，該等方法還包括在將醫藥組合物投與給受試者之前測量該受試者之基線脂質譜的步驟。

【0012】 在一些實施例中，該受試者之空腹基線甘油三酸酯含量為約135 mg/dL至約500 mg/dL。在一些實施例中，該受試者之空腹基線甘油三酸酯含量為至少約135 mg/dL。

【0013】 在一些實施例中，該時間段有效地增加該受試者中的血清及/或血漿DPA含量。在另一實施例中，該血清及/或血漿DPA含量增加至至少約40 mg/L。

【0014】 在一些實施例中，該時間段有效地將血清及/或血漿EPA含量增加至至少約115 mg/L或至少約180 mg/L。

【0015】 在另一個實施例中，該受試者具有以下一項或多項：基線非HDL-C值約為200 mg/dL至約300 mg/dL；基線總膽固醇值約為250 mg/dL至300 mg/dL；基線VLDL-C值約為140 mg/dL至200 mg/dL；基線HDL-C值為約10至約

30 mg/dL；及/或基線LDL-C值為約40至約100 mg/dL。

【0016】 在一些實施例中，該受試者患有確定之心血管疾病。在另一個實施例中，該受試者患有糖尿病及至少一種心血管疾病之風險因素而沒有確定之心血管疾病，其中該至少一種心血管疾病之風險因素選自：(a)至少55歲的男性或至少65歲的女性，(b)吸煙或在投與醫藥組合物之前三個月內已停止吸煙，(c)收縮壓為至少140 mmHg或舒張壓為至少90 mmHg，(d)服用抗高血壓藥，(e) HDL-膽固醇含量為40 mg/dL或以下的男性，或HDL-含量為40 mg/dL或以下的女性，(f)具有大於3 mg/L的hs-CRP含量，(g)具有在30 mL/min至60 mL/min之間肌酸清除率，(h)具有非增生性視網膜病變，(i)具有前增生性視網膜病變，(j)具有增生性視網膜病變，(k)具有黃斑病變，(l)具有晚期糖尿病眼病或光凝史，(m)具有微量白蛋白尿或大量白蛋白尿，(n)具有小於0.9的無症狀踝肱指數。

【0017】 在另一個實施例中，該受試者(a)在投與醫藥組合物之前至少28天沒有投與每天200 mg或更多的煙酸及/或貝特類；(b)在投與醫藥組合物之前28天的一段時間內未投與ω-3脂肪酸處方；或(c)在投與醫藥組合物之前28天的一段時間內未攝入包含ω-3脂肪酸的膳食補充劑。

【0018】 在一些實施例中，醫藥組合物以每天1至4個劑量單位投與給受試者。在一些實施例中，穩定他汀療法包括向受試者投與他汀及可選之依替米貝。在一些實施例中，向受試者投與每天約4g醫藥組合物，持續至少約3年，至少約4年或至少約5年。

【0019】 在一個實施例中，由於受試者之血漿及/或血清中EPA濃度的增加、AA濃度的降低或兩者，血清及/或血漿EPA與AA之比率增加。在另一個實施例中，由於受試者之血漿及/或血清中EPA濃度的增加、DPA濃度的增加、AA濃度的降低或其任何組合，血清及/或血漿中EPA及DPA與AA之比率增加。在另一個實施例中，受試者展現血清及/或血漿EPA及/或DPA含量增加至少約50%，

至少約100%，至少約200%，至少約300%或至少約400%。

【0020】 在一些實施例中，與基線或安慰劑對照受試者相比，該受試者展現心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛減少至少約25%。

【0021】 在另一個實施例中，該受試者未展現血清及/或血漿二十二碳六烯酸(DHA)含量的變化。

【0022】 在一些實施例中，醫藥組合物包含佔該醫藥組合物中之所有ω-3脂肪酸至少約96重量%的EPA或衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯。

【圖式簡單說明】

【0023】 [圖1]為根據本發明之實施例的研究設計的示意圖。

【0024】 [圖2]為示出根據本發明之實施例的患者處置的示意圖。

【0025】 [圖3]A及3B為主要複合終點之累積發生率的代表性Kaplan-Meier事件曲線。圖3A及3B指示，歷時5年過程，主要複合終點之相對風險降低25%。

【0026】 [圖4]為主要終點之個別組分的代表性森林圖並且表明每個組分個別地減少，該等主要終點被分析為每個個別終點之第一事件發生的時間。

【0027】 [圖5]A及5B為關鍵次要複合終點之累積發生率的代表性Kaplan-Meier事件曲線。圖5A及5B指示，歷時5年過程，關鍵次要複合終點存在26% RRR。

【0028】 [圖6]及[圖7]為在選定的預先指定之亞組中主要功效結果的代表性森林圖。圖6及圖7表明受試者之基線甘油三酸酯含量（例如，≥150 vs. <150 mg/dL或≥200或<200 mg/dL）不會影響主要終點結果。

【0029】 [圖8]及[圖9]為在選定的預先指定之亞組中次要功效結果的代表

性森林圖。圖8及圖9表明受試者之基線甘油三酸酯含量（例如，≥150 vs. <150 mg/dL或≥200或<200 mg/dL）不會影響關鍵次要終點結果。

【0030】 [圖10]A及圖10B為按在第1年時達成之甘油三酸酯含量的主要終點及關鍵次要終點的代表性Kaplan-Meier曲線。圖10A及圖10B表明，就主要功效終點或次要功效終點結果而言，與安慰劑相比，患者之甘油三酸酯含量對二十碳烯酸五乙酯的功效沒有影響。

【0031】 [圖11]為終點之預先指定之分層測試的代表性森林圖，並且表明，二十碳五烯酸乙酯(AMR101)顯著減少所有個別及複合缺血終點。

【0032】 [圖12]為根據本發明之實施例的研究設計的示意圖。

【0033】 [圖13]為描繪患者之第一、第二及復發性缺血事件之分佈的代表性橫條圖。圖13表明，與安慰劑相比，隨機分組至二十碳五烯酸乙酯(IPE)的患者的第一、第二及復發性缺血事件減少。

【0034】 [圖14]為主要終點之代表性總體累積事件Kaplan-Meier事件曲線，表明隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的患者的總體累積主要終點減少。

【0035】 [圖15]為次要預防隊列中患者主要終點之代表性累積事件Kaplan-Meier事件曲線，與圖14相似，表明在次要預防隊列中隨機分組至二十碳五烯酸乙酯之患者的累積主要終點亦減少。

【0036】 [圖16]為主要預防隊列中患者主要終點之代表性累積事件Kaplan-Meier事件曲線，與圖14及圖15相似，表明在主要預防隊列中隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的患者的累積主要終點亦減少。

【0037】 [圖17]為主要終點每次發生時總事件的代表性森林圖。圖17表明，與安慰劑相比，在二十碳五烯酸乙酯組中，主要複合終點之第一、第二、第三或第四次發生的時間一致地減少。

【0038】 [圖18]包括總體及按組分的第一及後續主要終點事件之比例的

代表性餅狀圖。

【0039】 [圖19]為描繪用二十碳五烯酸乙酯相對安慰劑治療五年之100名患者之複合主要終點之風險差異的代表性圖。

【0040】 [圖20]為主要功效終點及次要功效終點每次發生時總體事件的代表性森林圖。圖20表明主要終點事件之每個組分的總事件顯著減少。

【0041】 [圖21]為關鍵次要終點之代表性總體累積事件Kaplan-Meier曲線，表明隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的患者的總體累積關鍵次要終點減少。

【0042】 [圖22]為次要預防隊列中患者之關鍵次要終點之代表性累積事件Kaplan-Meier曲線，與圖21相似，表明在次要預防隊列中隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的患者的累積關鍵次要終點亦減少。

【0043】 [圖23]為主要預防隊列中患者之關鍵次要終點之代表性累積事件Kaplan-Meier曲線，與圖21及圖22相似，表明在主要預防隊列中隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的患者的累積主要終點亦減少。

【0044】 [圖24]為主要終點呈自隨機分組以來年數之函數關係的代表性總體累積Kaplan-Meier事件曲線，表明隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的患者的總體累積主要終點減少。

【0045】 [圖25]為關鍵次要終點呈自隨機分組以來年數之函數關係的代表性總體累積事件Kaplan-Meier曲線，表明隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的患者的總體累積關鍵次要終點減少。

【0046】 [圖26]為次要預防隊列中患者的主要終點呈自隨機分組以來年數之函數關係的代表性復發事件的Kaplan-Meier曲線，表明在隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的次要預防隊列中患者的累積主要終點減少。

【0047】 [圖27]為次要預防隊列中患者的關鍵次要終點之復發事件呈自隨機分組以來年數之函數關係的代表性Kaplan-Meier曲線，表明隨機分組至二十

碳五烯酸乙酯的次要預防隊列中之患者的累積關鍵次要終點亦減少。

【0048】 [圖28]為主要預防隊列中患者的主要終點之復發事件呈自隨機分組以來年數之函數關係的代表性Kaplan-Meier曲線，表明隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的主要預防隊列中之患者的累積主要終點亦減少。

【0049】 [圖29]為主要預防隊列中患者的關鍵次要終點之復發事件呈自隨機分組以來年數之函數關係的代表性Kaplan-Meier曲線，表明隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的主要預防隊列中之患者的累積關鍵次要終點減少。

【0050】 [圖30]為對於隨機分組至二十碳五烯酸乙酯及安慰劑的患者，主要複合終點以及每個個別組分按每患者事件數之總體事件的代表圖。

【0051】 [圖31]A及31B分別為隨機分組至AMR101及安慰劑的患者的總體主要及次要複合終點事件的代表性流程圖。

【0052】 [圖32]包括總體及按組分的第一及後續主要終點事件之比例的代表性餅狀圖。

【0053】 [圖33]為描繪患者中總體(即，第一及後續)主要複合終點事件之分佈的代表性橫條圖。圖33表明，隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的患者中，主要複合終點之總體事件的相對風險降低30%。

【0054】 [圖34]A及圖34B分別為總體(即，第一及後續)及第一主要複合事件及次要複合終點事件發生的時間隨時間之代表性Kaplan-Meier曲線。圖34A及34B表明，與安慰劑相比，隨機分組至二十碳五烯酸乙酯之患者的主要及關鍵次要終點均顯著減少。

【0055】 [圖35]為總體主要及關鍵次要複合終點事件的代表性森林圖，並且表明與安慰劑相比，隨機分組至二十碳五烯酸乙酯的患者之主要、次要終點之第一次、第二次及第三次發生的時間顯著減少。

【0056】 [圖36]為隨機分組至二十碳五烯酸乙酯及安慰劑之患者的總體

主要及關鍵次要複合終點以及每個單獨組分或終點之代表性森林圖，表明不僅主要及關鍵次要終點之複合顯著減少，而且每個個別組分亦顯著減少。

【0057】 [圖37]A及37B分別為隨機分組至二十碳五烯酸乙酯及安慰劑的患者藉由負二項式模型得出的選定亞組中總體主要及次要複合終點之代表性森林圖。

【0058】 [圖38]為描繪經二十碳五烯酸乙酯與安慰劑治療五年之患者對於複合主要終點之總體組分的風險差異的代表性圖，並表明在該時間範圍內可以預防約159例總主要終點事件，包括12例心血管疾病死亡、42例心肌梗塞、14例中風、76例冠狀動脈血運重建及16例因不穩定型心絞痛而住院。

【0059】 [圖39及40]分別示出具有未經調整及經調整之值的簡化數據集的總主要及關鍵次要複合終點事件以及第一次、第二次及第三次發生的森林圖。

【0060】 [圖41及42]分別示出具有未經調整之值的簡化數據的總主要複合終點事件及總關鍵次要複合終點事件以及第一次、第二次及第三次發生的森林圖。

【0061】 [圖43及44]分別示出具有經調整之值的簡化數據集的總主要複合終點事件及關鍵次要複合終點事件以及第一次、第二次及第三次發生。

【0062】 [圖45及46]分別示出未經調整及經調整之值的完整數據集的總體主要及關鍵次要複合終點事件以及第一次、第二次及第三次發生。

【0063】 [圖47]為描繪受試者中呈甘油三酸酯含量之函數關係的總體主要複合終點事件之減少的代表性森林圖。圖47表明，在所有患者中，在整個甘油三酸酯範圍內以及每個限定的甘油三酸酯三分位數內，總體主要複合終點均減少。

【0064】 [圖48]為描繪受試者中呈甘油三酸酯含量之函數關係的主要複合終點事件之首次事件發生時間的代表性森林圖。圖48表明，在整個甘油三酸

酯範圍內，主要複合終點之首次事件發生的時間均減少。

【0065】 [圖49]為每天投與4克二十碳五烯酸乙酯之患者中經安慰劑校正之血壓降低的代表性橫條圖。

【0066】 [圖50]為第一、第二、第三及第四事件中之每一個事件的研究藥物依從性隨時間之代表性橫條圖。

【0067】 [圖51]為示出根據本發明之實施例的某些患者處置的代表性示意圖。

【0068】 [圖52]為與投與安慰劑之受試者合併之接受二十碳五烯酸乙酯投藥之受試者中，按EPA三分位數之主要複合終點發生時間的代表性Kaplan-Meier曲線。

【0069】 [圖53]為對於意向治療(ITT)群體的受試者，接受二十碳五烯酸乙酯投藥之受試者中，按EPA三分位數之主要複合終點發生時間的代表性Kaplan-Meier曲線。

【0070】 [圖54]還示出意向治療ITT群體的受試者中，按EPA三分位數之主要複合終點發生時間的又一代表性Kaplan-Meier曲線。

【0071】 [圖55]還示出意向治療ITT群體的受試者中，按EPA/AA三分位數之主要複合終點發生時間的甚至又一代表性Kaplan-Meier曲線。

【0072】 [圖56]還示出意向治療ITT群體的受試者中，按EPA/AA三分位數之主要複合終點發生時間的甚至又一代表性Kaplan-Meier曲線。

【0073】 [圖57]為代表性森林圖，其描繪ITT群體中受試者亞組中呈基線EPA三分位數及外周動脈疾病(PAD)史之函數關係的總體主要複合終點事件的減少。

【0074】 [圖58]為代表性森林圖，其描繪ITT群體中受試者亞組中呈基線EPA三分位數及PAD史之函數關係的關鍵次要複合終點事件的減少。

【實施方式】

【0075】　雖然本發明內容能夠以各種形式體現，但是在理解本發明內容應被認為是本發明的例示而無意于將本發明限制於圖示的具體實施例的前提下進行若干實施例的以下描述。提供標題僅僅是為了方便，而不應以任何方式解釋為限制本發明。在任何標題下示出的實施例可以與在任何其他標題下示出的實施例組合。

【0076】　除非另外明確指出，否則在本申請中指定的各種定量值中使用數值被表示為近似值，如同在所述範圍內的最小值及最大值均以單詞「約」開頭。同樣，範圍之揭示旨在作為連續範圍，包括所列舉的最小值及最大值之間的每個值以及可以由這些值形成的任何範圍。本文還揭示可以藉由將所揭示之數值分為任何其他所揭示之數值而形成的任何及所有比率(以及任何此種比率的範圍)。因此，本領域技術人員將理解，可以從本文呈現的數值明確地得出許多此種比率、範圍及比率範圍，並且在所有情況下，此種比率、範圍及比率範圍代表本發明的各種實施例。

【0077】　如本文所使用的統計顯著性是指主張，即來自藉由測試或實驗生成之數據的結果不太可能隨機或偶然出現，而是可能歸因於特定原因。根據計算出的概率(p值)評價統計顯著性，其中p值是數據樣本的均值及標準差的函數，並表示藉由偶然或抽樣誤差發生的統計結果的概率。如果p值為0.05或更小(對應於95%的可信度)，則認為結果具有統計顯著性。

【0078】　縮寫列表：ANOVA，方差分析；ASCVD，動脈粥樣硬化性心血管疾病；CI，信賴區間；CV，心血管；DM，糖尿病；HDL-C，高密度脂蛋白膽固醇；HIV/AIDS，人類免疫缺陷病毒/後天免疫缺陷症候群；ICD-9，國際疾病分類，第九次修訂；LDL-C，低密度脂蛋白膽固醇；MI，心肌梗塞；非HDL-C，

非高密度脂蛋白膽固醇；PAD，外周動脈疾病；REDUCE-IT，利用二十碳五烯酸乙酯介入試驗導致之心血管事件之減少；SD，標準差；TG，甘油三酸酯；US$，美元。

組合物

【0079】 在一個實施例中，以足以提供以下二十碳五烯酸之每日劑量的量投與本發明組合物給受試者：約1 mg至約10,000 mg、25至約5000 mg、約50至約3000 mg、約75 mg至約2500 mg、或約100 mg至約1000 mg，例如約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1200 mg、約1225 mg、約1250 mg、約1275 mg、約1300 mg、約1325 mg、約1350 mg、約1375 mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500 mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625 mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750 mg、約1775 mg、約1800 mg、約1825 mg、約1850 mg、約1875 mg、約1900 mg、約1925 mg、約1950 mg、約1975 mg、約2000 mg、約2025 mg、約2050 mg、約2075 mg、約2100 mg、約2125 mg、約2150 mg、約2175 mg、約2200 mg、約2225 mg、約2250 mg、約2275 mg、約2300 mg、約2325 mg、約2350 mg、約2375 mg、約2400 mg、約2425 mg、約2450 mg、約2475 mg、約2500 mg、約2525 mg、約2550 mg、約2575 mg、約2600 mg、約2625 mg、約2650 mg、約2675 mg、約2700 mg、約2725 mg、約2750 mg、約2775 mg、約2800 mg、約2825 mg、約2850 mg、約2875

mg、約2900 mg、約2925 mg、約2950 mg、約2975 mg、約3000 mg、約3025 mg、約3050 mg、約3075 mg、約3100 mg、約3125 mg、約3150 mg、約3175 mg、約3200 mg、約3225 mg、約3250 mg、約3275 mg、約3300 mg、約3325 mg、約3350 mg、約3375 mg、約3400 mg、約3425 mg、約3450 mg、約3475 mg、約3500 mg、約3525 mg、約3550 mg、約3575 mg、約3600 mg、約3625 mg、約3650 mg、約3675 mg、約3700 mg、約3725 mg、約3750 mg、約3775 mg、約3800 mg、約3825 mg、約3850 mg、約3875 mg、約3900 mg、約3925 mg、約3950 mg、約3975 mg、約4000 mg、約4025 mg、約4050 mg、約4075 mg、約4100 mg、約4125 mg、約4150 mg、約4175 mg、約4200 mg、約4225 mg、約4250 mg、約4275 mg、約4300 mg、約4325 mg、約4350 mg、約4375 mg、約4400 mg、約4425 mg、約4450 mg、約4475 mg、約4500 mg、約4525 mg、約4550 mg、約4575 mg、約4600 mg、約4625 mg、約4650 mg、約4675 mg、約4700 mg、約4725 mg、約4750 mg、約4775 mg、約4800 mg、約4825 mg、約4850 mg、約4875 mg、約4900 mg、約4925 mg、約4950 mg、約4975 mg、約5000 mg、約5025 mg、約5050 mg、約5075 mg、約5100 mg、約5125 mg、約5150 mg、約5175 mg、約5200 mg、約5225 mg、約5250 mg、約5275 mg、約5300 mg、約5325 mg、約5350 mg、約5375 mg、約5400 mg、約5425 mg、約5450 mg、約5475 mg、約5500 mg、約5525 mg、約5550 mg、約5575 mg、約5600 mg、約5625 mg、約5650 mg、約5675 mg、約5700 mg、約5725 mg、約5750 mg、約5775 mg、約5800 mg、約5825 mg、約5850 mg、約5875 mg、約5900 mg、約5925 mg、約5950 mg、約5975 mg、約6000 mg、約6025 mg、約6050 mg、約6075 mg、約6100 mg、約6125 mg、約6150 mg、約6175 mg、約6200 mg、約6225 mg、約6250 mg、約6275 mg、約6300 mg、約6325 mg、約6350 mg、約6375 mg、約6400 mg、約6425 mg、約6450 mg、約6475 mg、約6500 mg、約6525 mg、約6550 mg、約6575 mg、約6600 mg、約6625 mg、約6650 mg、約6675

mg、約6700 mg、約6725 mg、約6750 mg、約6775 mg、約6800 mg、約6825 mg、約6850 mg、約6875 mg、約6900 mg、約6925 mg、約6950 mg、約6975 mg、約7000 mg、約7025 mg、約7050 mg、約7075 mg、約7100 mg、約7125 mg、約7150 mg、約7175 mg、約7200 mg、約7225 mg、約7250 mg、約7275 mg、約7300 mg、約7325 mg、約7350 mg、約7375 mg、約7400 mg、約7425 mg、約7450 mg、約7475 mg、約7500 mg、約7525 mg、約7550 mg、約7575 mg、約7600 mg、約7625 mg、約7650 mg、約7675 mg、約7700 mg、約7725 mg、約7750 mg、約7775 mg、約7800 mg、約7825 mg、約7850 mg、約7875 mg、約7900 mg、約7925 mg、約7950 mg、約7975 mg、約8000 mg、約8025 mg、約8050 mg、約8075 mg、約8100 mg、約8125 mg、約8150 mg、約8175 mg、約8200 mg、約8225 mg、約8250 mg、約8275 mg、約8300 mg、約8325 mg、約8350 mg、約8375 mg、約8400 mg、約8425 mg、約8450 mg、約8475 mg、約8500 mg、約8525 mg、約8550 mg、約8575 mg、約8600 mg、約8625 mg、約8650 mg、約8675 mg、約8700 mg、約8725 mg、約8750 mg、約8775 mg、約8800 mg、約8825 mg、約8850 mg、約8875 mg、約8900 mg、約8925 mg、約8950 mg、約8975 mg、約9000 mg、約9025 mg、約9050 mg、約9075 mg、約9100 mg、約9125 mg、約9150 mg、約9175 mg、約9200 mg、約9225 mg、約9250 mg、約9275 mg、約9300 mg、約9325 mg、約9350 mg、約9375 mg、約9400 mg、約9425 mg、約9450 mg、約9475 mg、約9500 mg、約9525 mg、約9550 mg、約9575 mg、約9600 mg、約9625 mg、約9650 mg、約9675 mg、約9700 mg、約9725 mg、約9750 mg、約9775 mg、約9800 mg、約9825 mg、約9850 mg、約9875 mg、約9900 mg、約9925 mg、約9950 mg、約9975 mg、或約10,000 mg。

【0080】 在一個實施例中，用於本發明方法的組合物包含二十碳五烯酸或其醫藥上可接受的酯、衍生物、結合物或鹽，或前述的任何混合物，在本文中

統稱為「EPA」。在本內文中，術語「醫藥上可接受的」是指所討論的物質不會對受試者產生不可接受的毒性或與組合物的其他組分發生相互作用。在一個實施例中，EPA之衍生物包括但不限於甲酯或其他烷基酯、再酯化的甘油單酸酯、再酯化的甘油二酸酯及再酯化的甘油三酸酯或其混合物。在一個實施例中，每天以包含在4克二十碳五烯酸乙酯中所包含之相同莫耳數的EPA的量投與EPA之此類衍生物。

【0081】 在另一個實施例中，EPA包含二十碳五烯酸酯。在另一個實施例中，EPA包含二十碳五烯酸之C_1 – C_5烷基酯。在另一個實施例中，EPA包含二十碳五烯酸乙酯、二十碳五烯酸甲酯、二十碳五烯酸丙酯或二十碳五烯酸丁酯。

【0082】 在另一個實施例中，EPA為EPA乙酯、EPA甲酯、EPA鋰、EPA甘油單酯、甘油二酯或甘油三酸酯或EPA的任何其他酯或鹽之形式或EPA的游離酸形式。EPA亦可以是2-經取代之衍生物或其他衍生物的形式，其可以減慢其氧化速率，但是不會以另外方式在任何實質程度上改變其生物學作用。在本申請通篇提及任何特定形式的EPA (例如二十碳五烯酸乙基酯、二十碳五烯酸乙酯或E-EPA)時，可以用EPA的任何醫藥上可接受的衍生物取代其，包括二十碳五烯酸甲酯或呈游離酸形式之二十碳五烯酸。

【0083】 在另一個實施例中，EPA以以下的量存在於根據本發明之方法可用之組合物中：約50 mg至約5000 mg、約75 mg至約2500 mg、或約100 mg至約1000 mg，例如約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075

mg、約1100 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1200 mg、約1225 mg、約1250 mg、約1275 mg、約1300 mg、約1325 mg、約1350 mg、約1375 mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500 mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625 mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750 mg、約1775 mg、約1800 mg、約1825 mg、約1850 mg、約1875 mg、約1900 mg、約1925 mg、約1950 mg、約1975 mg、約2000 mg、約2025 mg、約2050 mg、約2075 mg、約2100 mg、約2125 mg、約2150 mg、約2175 mg、約2200 mg、約2225 mg、約2250 mg、約2275 mg、約2300 mg、約2325 mg、約2350 mg、約2375 mg、約2400 mg、約2425 mg、約2450 mg、約2475 mg、約2500 mg、約2525 mg、約2550 mg、約2575 mg、約2600 mg、約2625 mg、約2650 mg、約2675 mg、約2700 mg、約2725 mg、約2750 mg、約2775 mg、約2800 mg、約2825 mg、約2850 mg、約2875 mg、約2900 mg、約2925 mg、約2950 mg、約2975 mg、約3000 mg、約3025 mg、約3050 mg、約3075 mg、約3100 mg、約3125 mg、約3150 mg、約3175 mg、約3200 mg、約3225 mg、約3250 mg、約3275 mg、約3300 mg、約3325 mg、約3350 mg、約3375 mg、約3400 mg、約3425 mg、約3450 mg、約3475 mg、約3500 mg、約3525 mg、約3550 mg、約3575 mg、約3600 mg、約3625 mg、約3650 mg、約3675 mg、約3700 mg、約3725 mg、約3750 mg、約3775 mg、約3800 mg、約3825 mg、約3850 mg、約3875 mg、約3900 mg、約3925 mg、約3950 mg、約3975 mg、約4000 mg、約4025 mg、約4050 mg、約4075 mg、約4100 mg、約4125 mg、約4150 mg、約4175 mg、約4200 mg、約4225 mg、約4250 mg、約4275 mg、約4300 mg、約4325 mg、約4350 mg、約4375 mg、約4400 mg、約4425 mg、約4450 mg、約4475 mg、約4500 mg、約4525 mg、約4550 mg、約4575 mg、約4600 mg、約4625 mg、約4650 mg、約4675 mg、約4700 mg、約4725 mg、約4750 mg、約4775 mg、約4800 mg、約4825 mg、約4850 mg、約4875

mg、約4900 mg、約4925 mg、約4950 mg、約4975 mg、或約5000 mg。

【0084】 在另一個實施例中，根據本發明可用之組合物包含不超過約10重量%、不超過約9重量%、不超過約8重量%、不超過約7重量%、不超過約6重量%不超過約5重量%、不超過約4重量%、不超過約3重量%、不超過約2重量%、不超過約1重量%或不超過約0.5重量%之二十二碳六烯酸(DHA) (如果有的話)。在另一個實施例中，本發明的組合物基本上不含二十二碳六烯酸。在另一個實施例中，可用於本發明的組合物不包含二十二碳六烯酸及/或其衍生物。

【0085】 在另一個實施例中，EPA佔存在於可用於本發明之方法之組合物中之所有脂肪酸的至少70重量%、至少80重量%、至少90重量%、至少95重量%、至少96重量%、至少97重量%、至少98重量%、至少99重量%或100重量%。

【0086】 在一些實施例中，組合物包含至少96重量%的二十碳五烯酸乙酯及少於約2重量%的防腐劑。在一些實施例中，防腐劑是生育酚，例如全外消旋α-生育酚。

【0087】 在另一個實施例中，根據本發明之方法可用的組合物包含佔總組合物或佔總脂肪酸內容物小於10重量%、小於9重量%、小於8重量%、小於7重量%、小於6重量%、小於5重量%、小於4重量%、小於3重量%、小於2重量%、小於1重量%、小於0.5重量%或小於0.25重量%的除EPA以外之任何脂肪酸。「除EPA以外之脂肪酸」的例示性實例包括亞麻酸(LA)、AA、二十二碳六烯酸(DHA)、α-亞麻酸(ALA)、十八碳四烯酸(STA)、二十碳三烯酸(ETA)及/或二十二碳五烯酸(DPA)。在另一個實施例中，根據本發明之方法可用的組合物包含約0.1重量%至約4重量%，約0.5重量%至約3重量%或約1重量%至約2重量%的除EPA及/或DHA以外之總脂肪酸。

【0088】 在另一個實施例中，根據本發明可用之組合物具有一個或多個以下特徵：(a)二十碳五烯酸乙酯佔存在於組合物中的所有脂肪酸的至少約96重量

%、至少約97重量%或至少約98重量%；(b)該組合物含有不大於約4重量%、不大於約3重量%或不大於約2重量%的除二十碳五烯酸乙酯以外的總脂肪酸；(c)該組合物含有不大於約0.6%、不大於約0.5%或不大於約0.4%的除二十碳五烯酸乙酯以外之任何個別脂肪酸；(d)該組合物的折射率(20℃)為約1至約2、約1.2至約1.8或約1.4至約1.5；(e)該組合物的比重(20℃)為約0.8至約1.0、約0.85至約0.95或約0.9至約0.92；(e)該組合物含有不大於約20 ppm、不大於約15 ppm或不大於約10 ppm的重金屬，(f)該組合物含有不大於約5 ppm、不大於約4 ppm、不大於約3 ppm、或不大於約2 ppm的砷，及/或(g)該組合物的過氧化物值不大於約5 meq/kg、不大於約4 meq/kg、不大於約3 meq/kg、或不大於約2 meq/kg。

【0089】 在另一個實施例中，該組合物是自乳化組合物，其包含至少一種選自ω-3脂肪酸及其醫藥上可接受的鹽及酯的化合物。在另一個實施例中，組合物包含具有至少10之親水親脂性平衡(以下簡稱為HLB)的乳化劑。乳化劑之非限制性實例包括聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯聚氧丙二醇、蔗糖脂肪酸酯及卵磷脂。在另一個實施例中，ω-3脂肪酸以及醫藥上可接受的鹽及酯的存在量為約50重量%至約95重量%的總組合物或總脂肪酸內容物。在另一個實施例中，該組合物不包含乙醇。

【0090】 在另一個實施例中，組合物是自乳化組合物，其包含總計50重量%至95重量%的至少一種選自由ω-3多不飽和脂肪酸及其醫藥上可接受的鹽及酯組成之群的化合物。在另一個實施例中，該組合物包含總計1重量%至20重量%的蔗糖脂肪酸酯作為具有至少10的之親水親脂性平衡的乳化劑。在另一個實施例中，該組合物包含甘油。在另一個實施例中，該組合物包含總計0重量%至5重量%的乙醇。在另一個實施例中，自乳化組合物包含總計50至95重量%的至少一種選自ω-3多不飽和脂肪酸及其醫藥上可接受的鹽及酯組成之群的化合物；及

總計1重量%至20重量%的蔗糖脂肪酸酯作為具有至少10之親水性親脂性平衡的乳化劑；甘油；總計0重量%至4重量%的乙醇。在另一個實施例中，蔗糖脂肪酸酯是至少一種選自蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯、蔗糖棕櫚酸酯、蔗糖硬脂酸酯及蔗糖油酸酯組成之群的成員。在另一個實施例中，ω-3多不飽和脂肪酸是至少一種選自二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸及其醫藥上可接受的鹽及酯組成之群的成員。在另一個實施例中，ω-3多不飽和脂肪酸是二十碳五烯酸乙酯及/或二十二碳六烯酸乙酯。

【0091】 在另一個實施例中，該組合物是自乳化組合物，其包含總計50至95重量%的至少一種選自ω-3多不飽和脂肪酸及其醫藥上可接受的鹽及酯組成之群的化合物；5至50重量%的具有至少10的親水親脂性平衡的乳化劑；其中乙醇含量相對於該化合物及乳化劑的總含量最多至4重量%。在另一個實施例中，該組合物不包含乙醇。在另一個實施例中，乳化劑是至少一種選自以下組成之群的成員：聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯聚氧丙二醇、蔗糖脂肪酸酯及卵磷脂。在另一個實施例中，乳化劑是至少一種選自以下組成之群的成員：聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油及蔗糖脂肪酸酯。

【0092】 在另一個實施例中，氫化蓖麻油是至少一種選自以下組成之群的成員：聚氧乙烯(20)氫化蓖麻油、聚氧乙烯(40)氫化蓖麻油、聚氧乙烯(50)氫化蓖麻油、聚氧乙烯(60)氫化蓖麻油或聚氧乙烯(100)氫化蓖麻油。在另一個實施例中，聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯是至少一種選自以下組成之群的成員：聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇三硬脂酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯及聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯。在另一個實施例中，蔗糖脂肪酸酯是至少一種選自蔗糖月桂酸酯、蔗糖肉豆蔻酸酯、蔗糖棕櫚酸酯、蔗糖硬脂酸酯及蔗糖油酸酯組成

之群的成員。

【0093】 在一些實施例中，該組合物包含卵磷脂，該卵磷脂選自以下組成之群：大豆卵磷脂、酶促分解的大豆卵磷脂、氫化大豆卵磷脂及蛋黃卵磷脂。在另一個實施例中，該組合物包含多元醇，其中該多元醇為丙二醇或甘油。在另一個實施例中，該組合物包含至少一種選自二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸及其醫藥上可接受的鹽及酯組成之群的成員，其中該組合物包含二十碳五烯酸乙酯及/或二十二碳六烯酸乙酯。在另一個實施例中，相對於100重量份的至少一種選自ω-3多不飽和脂肪酸及其醫藥上可接受的鹽及酯組成之群的化合物，該組合物包含具有至少10之親水親脂性平衡的乳化劑為10至100重量份。

【0094】 在另一個實施例中，相對於100重量%的自乳化組合物總量，該組合物包含70至90重量%的二十碳五烯酸乙酯作為第一藥物組分。在一些實施例中，該組合物還包含0.5至0.6重量%的水。在一些實施例中，該組合物包含1至29重量%的聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯作為乳化劑。在另一個實施例中，相對於100重量份的二十碳五烯酸乙酯，該組合物包含1至25重量份的卵磷脂。在另一個實施例中，該組合物包含匹伐他汀、瑞舒伐他汀或其鹽作為第二藥物組分。在另一個實施例中，乙醇及/或多元醇佔自乳化組合物總量的至多4重量%。在另一個實施例中，相對於100重量份的二十碳五烯酸乙酯，該組合物包含0.01至1重量份的匹伐他汀或其鹽，或相對於100重量份的二十碳五烯酸乙酯作為第二藥物組分，包含0.03至5重量份的瑞舒伐他汀或其鹽。在一些實施例中，將該組合物封裝在硬膠囊及/或軟膠囊中，其中該軟膠囊的膠囊膜可包含明膠。

【0095】 在一個實施例中，該組合物是自乳化組合物，其包含70至90重量%的二十碳五烯酸乙酯作為第一藥物組分，0.5至6%重量的水，1至29重量%的聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯及相對於100重量份二十碳五烯酸乙酯，1至25重量份卵磷脂；其中乙醇及/或多元醇佔自乳化組合物總量的至多4重量%；以及匹

伐他汀、瑞舒伐他汀或其鹽作為第二藥物組分。在另一個實施例中，該自乳化組合物還包含聚氧乙烯氫化蓖麻油及/或聚氧乙烯蓖麻油。在另一個實施例中，該乳化劑包括聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯及聚氧乙烯蓖麻油。在一些實施例中，匹伐他汀、瑞舒伐他汀或其鹽是匹伐他汀鈣或瑞舒伐他汀鈣。在另一個實施例中，該卵磷脂為大豆卵磷脂。在另一個實施例中，聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯是聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單油酸酯。

【0096】 在一些實施例中，與標準E-EPA調配物相比，自乳化E-EPA組合物包含改善的生物利用度。在一些實施例中，作為自乳化組合物的含1.8g-2.5g E-EPA之組合物具有與未經調配為自乳化組合物的4g E-EPA基本上等效的生物利用度。一般技術者將能夠評估任何給定的自乳化E-EPA組合物是否與未經調配成自乳化E-EPA組合物的4g E-EPA組合物生物等效。在一個實施例中，熟習此項技術者將使用FDA指南進行此種確定。

【0097】 在另一個實施例中，根據本發明之方法可用的組合物可經口遞送。本文中的術語「經口遞送」或「經口投與」包括將治療劑或其組合物遞送至受試者之任何形式，其中該劑或組合物被置於受試者之口中，無論該劑或組合物是否為吞咽。因此，「經口投與」包括頰及舌下以及食道投與。在一實施例中，組合物存在於膠囊，例如軟明膠膠囊中。

【0098】 可以將根據本發明使用的組合物調配成一個或多個劑量單位。術語「劑量單位(dose unit/dosage unit)」在本文中是指醫藥組合物的一部分，其包含適於單次投與以提供治療效果的一定量的治療劑。每天可以一次或多次(即1至約10、1至8、1至6、1至4或1至2次)投與此類劑量單位，或根據需要投與多次以引起治療反應。

【0099】 在一個實施例中，本發明之組合物在保持在室溫、冷藏(例如約5至約5 -10℃)溫度或冷凍下的密閉容器中儲存約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

11或12個月的時間段，展現至少約90%、至少約95%、至少約97.5%或至少約99%的最初存在於其中之活性成分。

治療方法

【0100】 在一個實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防心血管相關疾病及病症的方法。本文中的術語「心血管相關疾病及病症」是指心臟或血管(即動脈及靜脈)的任何疾病或病症或其任何症狀。心血管相關疾病及病症的非限制性實例包括高甘油三酸酯血症、高膽固醇血症、混合型血脂異常、冠心病、血管疾病、中風、動脈粥樣硬化、心律不齊、高血壓、心肌梗塞及其他心血管事件。

【0101】 關於給定疾病或病症的術語「治療」包括但不限於抑制疾病或病症，例如，阻止疾病或病症之發展；減輕疾病或病症，例如，引起疾病或病症的消退；或減輕由疾病或病症引起或由疾病或病症導致的病況，例如，減輕、預防或治療疾病或病症的症狀。關於給定疾病或病症的術語「預防」是指：如果沒有發生疾病，則預防疾病的發作；如果已存在，則防止可能易患該病症或疾病但尚未診斷為患有該病症的受試者中發生該疾病或病症，及/或預防進一步疾病/疾病發展。

【0102】 在各個實施例中，本發明提供降低處於他汀療法中之受試者中的心血管事件之風險的方法。在一些實施例中，該方法包括(a)鑒定處於他汀療法且空腹基線甘油三酸酯含量為約135 mg/dL至約500 mg/dL的受試者，其中該受試者已確立心血管疾病或具有高發展心血管疾病之風險；(b)每天向受試者投與包含約1 g至約4 g二十碳五烯酸(游離酸)或其衍生物(乙酯或甲酯)的醫藥組合物。

【0103】 在其他實施例中，本發明提供降低處於他汀療法中之受試者中的心血管事件之風險的方法。在某些實施例中，心血管事件是心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、中風、心肌梗塞或其任何組合。在一些實施

例中，該方法進一步包括向受試者投與包含每天約4g二十碳五烯酸乙酯(E-EPA)的醫藥組合物。投與後，與此等實施例中之基線或安慰劑對照相比，該受試者展現血清及/或血漿EPA及/或DPA含量的增加。在又一個實施例中，該方法包括向受試者投與包含每天4g E-EPA的醫藥組合物。投與後，與此等實施例中之基線或安慰劑對照相比，該受試者展現血漿及/或血清EPA與花生四烯酸(AA)之比率的增加。在一些實施例中，在投與醫藥組合物之後，與基線或安慰劑對照相比，該受試者展現血漿及/或血清EPA及DPA含量的增加。在另一個實施例中，與基線或安慰劑對照相比，該受試者經歷血漿及/或血清EPA及DPA與AA之比率的增加。在又一個實施例中，在投與醫藥組合物之後，與基線或安慰劑對照相比，該受試者展現血漿及/或血清EPA含量的增加。在一些實施例中，在投與組合物之後，與基線或安慰劑對照相比，該受試者未展現DHA含量的變化。

【0104】 在其他實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該等方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g EPA，持續一段時間以有效地使該受試者之血清及/或血漿EPA含量增加。在一些實施例中，使該受試者之EPA含量自約26 mg/L之基線含量增加。在一些實施例中，使該受試者之EPA含量增加至至少約110 mg/L、至少約115 mg/L、至少約120 mg/L、至少約125 mg/L、至少約130 mg/L、至少約135 mg/L、至少140 mg/L、至少約145 mg/L、至少約150 mg/L、至少約155 mg/L、至少約160 mg/L、至少約165 mg/L、至少約170 mg/L、至少約175 mg/L、至少約180 mg/L、至少約185 mg/L、至少約190 mg/L、至少約195 mg/L、至少約200 mg/L、至少約205 mg/L、至少約210 mg/L、至少約215 mg/L、至少約220 mg/L、至少約225 mg/L、至少約230 mg/L、至少約235 mg/L、至少約240 mg/L、至少約245 mg/L、至少約250 mg/L、至少約255 mg/L、至少約260 mg/L、至少約265 mg/L、至少約270

mg/L、至少約275 mg/L、至少約280 mg/L、至少約285 mg/L、至少約290 mg/L、至少約295 mg/l或至少約300 mg/L。在另一實施例中，使該受試者之EPA含量增加至以下之範圍：約110 mg/L至約300 mg/L、約115 mg/L至約180 mg/L、約150 mg/L至約250 mg/L、約110 mg/L至約190 mg/L、約140 mg/L至約300 mg/L、約180 mg/L至約300 mg/L、約170 mg/L至約190 mg/L、約160 mg/L至約200 mg/L、約150 mg/L至約180 mg/L、約180 mg/L至約250 mg/L、約170 mg/L至約250 mg/L、或約175 mg/dL至約275 mg/L。

【0105】 在其他實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該等方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g EPA，持續一段時間以有效地使該受試者之血清及/或血漿EPA含量增加並維持。在一些實施例中，使該受試者之EPA含量自約26 mg/L之基線含量增加。在一些實施例中，使該受試者之EPA含量增加至並維持在以下值或以上：至少約110 mg/L、至少約115 mg/L、至少約120 mg/L、至少約125 mg/L、至少約130 mg/L、至少約135 mg/L、至少140 mg/L、至少約145 mg/L、至少約150 mg/L、至少約155 mg/L、至少約160 mg/L、至少約165 mg/L、至少約170 mg/L、至少約175 mg/L、至少約180 mg/L、至少約185 mg/L、至少約190 mg/L、至少約195 mg/L、至少約200 mg/L、至少約205 mg/L、至少約210 mg/L、至少約215 mg/L、至少約220 mg/L、至少約225 mg/L、至少約230 mg/L、至少約235 mg/L、至少約240 mg/L、至少約245 mg/L、至少約250 mg/L、至少約255 mg/L、至少約260 mg/L、至少約265 mg/L、至少約270 mg/L、至少約275 mg/L、至少約280 mg/L、至少約285 mg/L、至少約290 mg/L、至少約295 mg/l或至少約300 mg/L。在另一實施例中，使該受試者之EPA含量增加至以下之範圍：約110 mg/L至約300 mg/L、約115 mg/L至約180 mg/L、約150 mg/L至約250 mg/L、約110 mg/L至約190 mg/L、約140

mg/L至約300 mg/L、約180 mg/L至約300 mg/L、約170 mg/L至約190 mg/L、約160 mg/L至約200 mg/L、約150 mg/L至約180 mg/L、約180 mg/L至約250 mg/L、約170 mg/L至約250 mg/L、或約175 mg/dL至約275 mg/L，長期或無限期地持續至少1年、2年、3年、4年、5年之時間段。

【0106】 在其他實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該等方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g EPA，持續一段時間以有效地使該受試者之血清及/或血漿DPA含量增加並維持。在一些實施例中，使該受試者之DPA含量自約19 mg/L之基線含量增加。在一些實施例中，使該受試者之EPA含量增加至並維持在以下值或以上：至少約30 mg/L、至少約35 mg/L、至少約40 mg/L、至少約45 mg/L、至少約50 mg/L、至少約55 mg/L、至少65 mg/L、至少約70 mg/L、至少約75 mg/L、至少約80 mg/L、至少約85 mg/L、至少約90 mg/L、至少約95 mg/L、至少約100 mg/L、至少約105 mg/L、至少約110 mg/L、至少約115 mg/L、至少約120 mg/L、至少約125 mg/L、至少約130 mg/L、至少約135 mg/L、至少約140 mg/L、至少約145 mg/L、至少約150 mg/L、至少約155 mg/L、至少約160 mg/L、至少約170 mg/L、至少約175 mg/L、至少約180 mg/L、至少約185 mg/L、至少約190 mg/L、至少約195 mg/L、或至少約200 mg/L。在另一實施例中，使該受試者之DPA含量增加至以下之範圍：約40 mg/L至約100 mg/L、約40 mg/L至約70 mg/L、約50 mg/L至約70 mg/L、約50 mg/L至約65 mg/L、約55 mg/L至約200 mg/L、約60 mg/L至約90 mg/L、約50 mg/L至約80 mg/L、約60 mg/L至約65 mg/L、約65 mg/L至約70 mg/L、約55 mg/L至約75 mg/L、約60 mg/L至約80 mg/dl、或約60 mg/dL至約200 mg/L，長期或無限期地持續至少1年、2年、3年、4年、5年之時間段。

【0107】 在其他實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法中之受試者

之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該等方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g EPA，持續一段時間以有效地使該受試者之血清及/或血漿DPA含量增加。在一些實施例中，使該受試者之DPA含量自約19 mg/L之基線含量增加。在一些實施例中，使該受試者之DPA含量增加至：至少約30 mg/L、至少約35 mg/L、至少約40 mg/L、至少約45 mg/L、至少約50 mg/L、至少約55 mg/L、至少65 mg/L、至少約70 mg/L、至少約75 mg/L、至少約80 mg/L、至少約85 mg/L、至少約90 mg/L、至少約95 mg/L、至少約100 mg/L、至少約105 mg/L、至少約110 mg/L、至少約115 mg/L、至少約120 mg/L、至少約125 mg/L、至少約130 mg/L、至少約135 mg/L、至少約140 mg/L、至少約145 mg/L、至少約150 mg/L、至少約155 mg/L、至少約160 mg/L、至少約170 mg/L、至少約175 mg/L、至少約180 mg/L、至少約185 mg/L、至少約190 mg/L、至少約195 mg/L、或至少約200 mg/L。在另一實施例中，使該受試者之DPA含量增加至以下之範圍：約40 mg/L至約100 mg/L、約40 mg/L至約70 mg/L、約50 mg/L至約70 mg/L、約50 mg/L至約65 mg/L、約55 mg/L至約200 mg/L、約60 mg/L至約90 mg/L、約50 mg/L至約80 mg/L、約60 mg/L至約65 mg/L、約65 mg/L至約70 mg/L、約55 mg/L至約75 mg/L、約60 mg/L至約80 mg/dl、或約60 mg/dL至約200 mg/L。

【0108】 在一些實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該等方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g EPA，持續一段時間以有效地使該受試者之血清及/或血漿DPA及/或EPA含量增加。

【0109】 在又一個實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之

風險的方法，該等方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g EPA，持續一段時間以有效地使血清及/或血漿EPA含量增加，其中該受試者之血清及/或血漿DHA含量沒有變化。在一些實施例中，該受試者之基線血清及/或血漿DHA含量為約65 mg/dL。

【0110】 在一些實施例中，實現增加受試者之血清及/或血漿EPA含量的時間段為投與該醫藥組合物後至少約1年、至少約2年、至少約3年、至少約4年或至少約5年。

【0111】 在一些實施例中，實現增加受試者之血清及/或血漿DPA含量的時間段為投與該醫藥組合物後至少約1年、至少約2年、至少約3年、至少約4年或至少約5年。

【0112】 在一些實施例中，實現增加受試者之血清及/或血漿EPA及/或DPA含量的時間段為投與該醫藥組合物後至少約1年、至少約2年、至少約3年、至少約4年或至少約5年。

【0113】 在一些實施例中，實現增加受試者之血清及/或血漿EPA及/或DPA含量而在不引起受試者之血清及/或血漿DHA含量統計學上顯著變化的時間段為投與該醫藥組合物後至少約1年、至少約2年、至少約3年、至少約4年或至少約5年。

【0114】 在各種實施例中，脂肪酸比率的變化(例如，增加或減少)是指任一項(例如，分子或分母)的變化。例如，EPA與AA之比率的增加可指(1)相對於AA，EPA濃度的增加，(2)相對於EPA，AA濃度的降低，及/或(3) EPA濃度的增加，AA酸濃度的降低。在另一個示例性實施例中，由於EPA、DPA或AA之濃度之任一者的變化，EPA及DPA與AA酸之比率可增加。例如，EPA及DPA與AA之比率的增加可能是由於(1)相對於AA，EPA濃度增加，(2)相對於AA，DPA濃度增加，(3)相對於AA，EPA及DPA濃度增加，(4)相對於EPA及DPA兩者，AA濃度

降低，及/或(5)EPA及DHA組合之濃度增加(可以包括EPA增加而DHA降低，或EPA降低而DHA增加)，以及AA濃度降低或沒有變化。

【0115】 在一些實施例中，受試者或受試者組亦正處於他汀(有或沒有依替米貝)的穩定療法中。在一些實施例中，受試者或受試者組亦已經確定心血管疾病，或處於建立心血管疾病之高風險中。在一些實施例中，受試者之他汀療法包括一種或多種他汀之投與。例如但不限於，受試者之他汀療法可包括以下一種或多種：阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀及辛伐他汀。在一些實施例中，額外向受試者投與以下中的一種或多種：胺氯地平、依替米貝、煙酸及西他列汀。在一些實施例中，受試者之他汀療法包括投與他汀及依替米貝。在一些實施例中，受試者之他汀療法包括投與他汀而不投與依替米貝。

【0116】 在一些實施例中，他汀療法被分類為單藥療法、組合及/或3-羥基-3-甲基-戊二醯輔酶A (HMG CoA)還原酶抑制劑組合。在一些實施例中，單藥療法包括辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、瑞舒伐他汀或匹伐他汀。在一些實施例中，組合包括洛伐他汀及煙酸、辛伐他汀及依替米貝、普伐他汀及非諾貝特、辛伐他汀及非諾貝特、阿托伐他汀及依替米貝、或瑞舒伐他汀及依替米貝。在一些實施例中，HMG CoA抑制劑組合包括辛伐他汀及乙醯水楊酸；普伐他汀及乙醯水楊酸；阿托伐他汀及胺氯地平；辛伐他汀、乙醯水楊酸及雷米普利；羅蘇伐他汀及乙醯水楊酸；阿托伐他汀、乙醯水楊酸及雷米普利；羅蘇伐他汀、胺氯地平及賴諾普利；阿托伐他汀及乙醯水楊酸；羅蘇伐他汀及胺氯地平；羅蘇伐他汀及纈沙坦；阿托伐他汀、胺氯地平及培哚普利；阿托伐他汀、乙醯水楊酸及培哚普利；羅蘇伐他汀、培哚普利及吲達帕胺；羅蘇伐他汀、胺氯地平及培哚普利；或阿托伐他汀及培哚普利。

【0117】 在一些實施例中，他汀療法是低、中等(即中度)或高強度他汀療法。在一些實施例中，低強度他汀療法包括5 mg至10 mg的辛伐他汀。在一些實施例中，中等強度他汀療法包括5 mg至10 mg的瑞舒伐他汀、10 mg至20 mg的阿托伐他汀、20 mg至40 mg的辛伐他汀或10 mg至20 mg的辛伐他汀加上5 mg至10 mg的依替米貝。在一些實施例中，高強度他汀療法包括20 mg至40 mg的瑞舒伐他汀、40 mg至80 mg的阿托伐他汀、80 mg的辛伐他汀或40 mg至80 mg的辛伐他汀加上5 mg至10 mg的依替米貝。

【0118】 在一些實施例中，受試者之他汀療法不包括每天投與200 mg或更多的煙酸及/或貝特類。在一些實施例中，受試者不接受伴隨的ω-3脂肪酸治療(例如，不投與或不共同投與包含ω-3脂肪酸活性劑的處方及/或非處方組合物)。在一些實施例中，不給受試者投與或受試者不攝入包含ω-3脂肪酸的膳食補充劑。

【0119】 在一些實施例中，受試者患有已確定之心血管疾病(「CV疾病」或「CVD」)。可以藉由熟習此項技術者已知的任何合適的方法確定受試者患有CV疾病的狀態。在一些實施例中，藉由以下各項中之任一者的存在將受試者鑒定為已確定CV疾病：記錄的冠狀動脈疾病、記錄的腦血管疾病、記錄的頸動脈疾病、記錄的外周動脈疾病或其組合。在一些實施例中，如果受試者是至少45歲並且以下，則將該受試者鑒定為已確定CV疾病：(a)在兩個主要的心外膜冠狀動脈中具有大於50%的一種或多種狹窄，(b)具有已記錄的先前MI；(c)已因高危NSTE ACS住院且有客觀缺血跡象(例如ST段偏離及/或生物標誌物陽性)；(d)具有記錄的先前缺血性中風；(e)具有症狀性動脈疾病伴至少50%頸動脈狹窄；(f)具有無症狀性頸動脈疾病，按照血管造影或雙工超音波檢查至少有70%頸動脈狹窄；(g)踝肱指數(「ABI」)小於0.9，伴有間歇性跛行症狀；及/或(h)具有主動脈或外周動脈介入術(基於導管或外科手術)史。

【0120】 在一些實施例中，根據本發明之方法治療的受試者或受試者組具

有發展為CV疾病的高風險。例如但不限於，如果受試者或受試者組中的受試者年齡為50歲或以上，患有糖尿病(1型或2型)，並且以下之至少一者，則該受試者或受試者組具有發展CV疾病的高風險：(a)是男性55歲或以上或女性65歲或以上；(b)是吸煙者或先前停止吸煙少於3個月的吸煙者；(c)患有高血壓(例如，收縮壓為140 mmHg或更高，或舒張壓大於90 mmHg)；(d)男性HDL-C含量≤40 mg/dL或女性HDL-C含量≤50 mg/dL；(e) hs-CRP含量> 3.0 mg/L；(f)具有腎功能不全(例如，肌酐清除率(「CrCL」)大於30 mL/min且小於60 mL/min)；(g)患有視網膜病變(例如，定義為以下中之任一者：非增生性視網膜病變、前增生性視網膜病變、增生性視網膜病變、黃斑病變、糖尿病晚期眼病或光凝史)；(h)具有微量白蛋白尿(例如，陽性微生物或其他條測試，白蛋白/肌酐比率≥2.5 mg/mmol或至少在連續兩次均定時收集的白蛋白排泄率≥20 mg/min)；(i)具有大量白蛋白尿(例如，總蛋白尿的Albustix或其他量桿證據，白蛋白/肌酐比率≥25 mg/mmol或至少在連續兩次均定時收集之白蛋白排泄率≥200 mg/min)；及/或(j)踝肱指數<0.9而無間歇性跛行症狀。

【0121】 在一些實施例中，在將醫藥組合物投與給受試者之前，測量或測定受試者之基線脂質譜。脂質譜特徵可以藉由熟習此項技術者已知的任何合適的方法來確定，包括例如藉由使用標準的血脂譜分析來測試自受試者獲得之空腹或非空腹血液樣品。在一些實施例中，該受試者具有以下一項或多項：基線非HDL-C值約為200 mg/dL至約300 mg/dL；基線總膽固醇值約為250 mg/dL至300 mg/dL；基線VLDL-C值約為140 mg/dL至200 mg/dL；基線HDL-C值為約10至約30 mg/dL；及/或基線LDL-C值為約40至約100 mg/dL。

【0122】 在一些實施例中，降低風險的心血管事件是以下一項或多項：心血管死亡；非致命性心肌梗塞；非致命性中風；冠狀動脈血運重建；不穩定型心絞痛(例如，不穩定型心絞痛例如藉由有創或無創檢測確定為由心肌缺血引

起，且需要住院)；心臟驟停；需要介入、血管成形術、搭橋手術或動脈瘤修復的外周心血管疾病；死亡；及新的充血性心臟衰竭發作。

【0123】 在一些實施例中，每天向受試者投與約1 g至約4 g醫藥組合物，持續約4個月、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年或超過約5年。此後，在一些實施例中，受試者展現以下一項或多項：

【0124】 (a)與基線或對照相比，甘油三酸酯含量減少；

【0125】 (b)與基線或對照相比，Apo B含量減少；

【0126】 (c)與基線或對照相比，HDL-C含量增加；

【0127】 (d)與基線或對照相比，LDL-C含量沒有增加或增加；

【0128】 (e)與基線或對照相比，LDL-C含量減少；

【0129】 (f)與基線或對照相比，非HDL-C含量減少；

【0130】 (g)與基線或對照相比，非HDL-C含量增加；

【0131】 (h)與基線或對照相比，VLDL-C含量減少；

【0132】 (i)與基線或對照相比，總膽固醇含量減少；

【0133】 (j)與基線或對照相比，高敏感性C反應蛋白(hs-CRP)含量減少；

【0134】 (k)與基線或對照相比，高敏感性肌鈣蛋白(hsTnT)含量減少；

【0135】 (l)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA含量增加；

【0136】 (m)與基線或對照相比，血漿及/或血清AA含量減少或基本上沒有變化；

【0137】 (n)與基線或對照相比，血漿及/或血清DPA含量減少、增加或基本上沒有變化；

【0138】 (o)與基線或對照相比，血漿及/或血清DHA含量減少、增加或基本上沒有變化；

【0139】 (p)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA與AA之比率增加；

【0140】 (q)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA與DPA之比率減少、增加或基本上沒有變化；

【0141】 (r)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA與DHA之比率減少、增加或基本上沒有變化；

【0142】 (s)與基線或對照相比，血漿及/或血清DPA與DHA之比率減少、增加或基本上沒有變化；

【0143】 (t)與基線或對照相比，血漿及/或血清DHA與AA之比率減少、增加或基本上沒有變化；

【0144】 (u)與基線或對照相比，血漿及/或血清DPA與AA之比率減少、增加或基本上沒有變化；

【0145】 (v)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA及DPA含量增加或基本上沒有變化；

【0146】 (w)與基線或對照相比，血漿及/或血清DPA及EPA與AA之比率增加或基本上沒有變化；

【0147】 (x)與基線或對照相比，血漿及/或血清DHA沒有變化、基本上沒有變化或降低；及/或

【0148】 (y)與基線或安慰劑相比，心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、心肌梗塞及/或中風的風險降低。

【0149】 在一個實施例中，本發明之方法包括在給受試者或受試者組投與之前測量以上(a)-(y)中列出的一種或多種標誌物的基線含量。在另一個實施例中，該等方法包括在測定(a)-(y)中列出的一種或多種標誌物的基線含量之後，向該受試者投與如本文所揭示之組合物，然後對該一種或多種標誌物進行額外的測量。

【0150】 在另一個實施例中，在經本發明之組合物治療後，該受試者展現

以下一種或多種：

【0151】 (a)與基線或對照相比，甘油三酸酯含量減少至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或至少約55%；

【0152】 (b)與基線或對照相比，Apo B含量減少至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%或至少約75%；

【0153】 (c)與基線或對照相比，HDL-C含量增加至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%或至少約75%；

【0154】 (d)與基線或對照相比，LDL-C含量沒有增加或增加小於30%、小於20%、小於10%、小於5%；及/或

【0155】 (e)與基線或對照相比，LDL-C含量減少至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或至少約55%。

【0156】 (f)與基線或對照相比，非HDL-C含量減少至少約1%、至少約3%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%或至少約50%；

【0157】 (g)與基線或對照相比，非HDL-C含量增加小於30%、小於20%、小於10%、小於5%(實際%變化或中值%變化)，或非HDL-C含量不增加；

【0158】 (h)與基線或對照相比，VLDL-C含量減少至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或至少約100%；

【0159】 (i)與基線或對照相比，總膽固醇含量減少至少約5%、至少約

10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%或至少約75%；及/或

【0160】 (j)與基線或對照相比，hs-CRP含量減少至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或至少約100%；

【0161】 (k)與基線或對照相比，高敏感性肌鈣蛋白(hsTnT)含量減少至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或至少約100%；

【0162】 (l)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA含量增加至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約100%、至少約110%、至少約120%、至少約130%、至少約140%、至少約150%、至少約160%、至少約170%、至少約180%、至少約190%、至少約200%、至少約210%、至少約220%、至少約230%、至少約240%、至少約250%、至少約260%、至少約270%、至少約280%、至少約290%、至少約300%、至少約310%、至少約320%、至少約330%、至少約340%、至少約350%、至少約360%、至少約370%、至少約380%、至少約390%、至少約400%、至少約410%、至少約420%、至少約430%、至少約440%、至少約450%、至少約460%、至少約470%、至少約480%、至少約490%、至少約500%或更多；

【0163】 (m)與基線或對照相比，血漿及/或血清AA含量減少至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約100%、至少約110%、至少約120%、至少約130%、至少約140%、至少約150%、至少約160%、至少約170%、至少約180%、至少約190%、至少約200%、至少約210%、至少約220%、至少約230%、至少約240%、至少約250%、至少約260%、至少約270%、至少約280%、至少約290%、

至少約300%、至少約310%、至少約320%、至少約330%、至少約340%、至少約350%、至少約360%、至少約370%、至少約380%、至少約390%、至少約400%、至少約410%、至少約420%、至少約430%、至少約440%、至少約450%、至少約460%、至少約470%、至少約480%、至少約490%、至少約500%或更多或基本上沒有變化；

【0164】 (n)與基線或對照相比，血漿及/或血清DPA含量減少、增加至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約100%、至少約110%、至少約120%、至少約130%、至少約140%、至少約150%、至少約160%、至少約170%、至少約180%、至少約190%、至少約200%、至少約210%、至少約220%、至少約230%、至少約240%、至少約250%、至少約260%、至少約270%、至少約280%、至少約290%、至少約300%、至少約310%、至少約320%、至少約330%、至少約340%、至少約350%、至少約360%、至少約370%、至少約380%、至少約390%、至少約400%、至少約410%、至少約420%、至少約430%、至少約440%、至少約450%、至少約460%、至少約470%、至少約480%、至少約490%、至少約500%或更多或基本上沒有變化；

【0165】 (o)與基線或對照相比，血漿及/或血清DHA含量減少、增加至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約100%、至少約110%、至少約120%、至少約130%、至少約140%、至少約150%、至少約160%、至少約170%、至少約180%、至少約190%、至少約200%、至少約210%、至少約220%、至少約230%、至少約240%、至少約250%、至少約260%、至少約270%、至少約280%、至少約290%、至少約300%、至少約310%、至少約320%、至少約330%、至少約340%、至少約350%、至少約360%、至少約370%、至少約380%、至少約390%、至少約

400%、至少約410%、至少約420%、至少約430%、至少約440%、至少約450%、至少約460%、至少約470%、至少約480%、至少約490%、至少約500%或更多或基本上沒有變化；

【0166】 (p)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA與AA之比率增加至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約105%、至少約110%、至少約115%、至少約120%、至少約125%、至少約130%、至少約135%、至少約140%、至少約145%、至少約150%、至少約155%、至少約160%、至少約165%、至少約170%、至少約175%、至少約180%、至少約185%、至少約190%、至少約195%、至少約200%或更多；

【0167】 (q)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA與DPA之比率減少、增加至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約105%、至少約110%、至少約115%、至少約120%、至少約125%、至少約130%、至少約135%、至少約140%、至少約145%、至少約150%、至少約155%、至少約160%、至少約165%、至少約170%、至少約175%、至少約180%、至少約185%、至少約190%、至少約195%、至少約200%或更多或基本上沒有變化；

【0168】 (r)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA與DHA之比率減少、增加至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、

至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約105%、至少約110%、至少約115%、至少約120%、至少約125%、至少約130%、至少約135%、至少約140%、至少約145%、至少約150%、至少約155%、至少約160%、至少約165%、至少約170%、至少約175%、至少約180%、至少約185%、至少約190%、至少約195%、至少約200%或更多或基本上沒有變化；

【0169】 (s)與基線或對照相比，血漿及/或血清DPA與DHA之比率減少、增加至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約105%、至少約110%、至少約115%、至少約120%、至少約125%、至少約130%、至少約135%、至少約140%、至少約145%、至少約150%、至少約155%、至少約160%、至少約165%、至少約170%、至少約175%、至少約180%、至少約185%、至少約190%、至少約195%、至少約200%或更多或基本上沒有變化；

【0170】 (t)與基線或對照相比，血漿及/或血清DHA與AA之比率減少、增加至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約105%、至少約110%、至少約115%、至少約120%、至少約125%、至少約130%、至少約135%、至少約140%、至少約145%、至少約150%、至少約155%、至少約160%、至少約165%、至少約170%、至少約175%、至少約180%、至少約185%、至少約190%、至少約195%、至少約200%或更多或基本上沒有變化；

【0171】 (u)與基線或對照相比，血漿及/或血清DPA與AA之比率減少、增加至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約105%、至少約110%、至少約115%、至少約120%、至少約125%、至少約130%、至少約135%、至少約140%、至少約145%、至少約150%、至少約155%、至少約160%、至少約165%、至少約170%、至少約175%、至少約180%、至少約185%、至少約190%、至少約195%、至少約200%或更多或基本上沒有變化；

【0172】 (v)與基線或對照相比，血漿及/或血清EPA及DPA含量增加至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約105%、至少約110%、至少約115%、至少約120%、至少約125%、至少約130%、至少約135%、至少約140%、至少約145%、至少約150%、至少約155%、至少約160%、至少約165%、至少約170%、至少約175%、至少約180%、至少約185%、至少約190%、至少約195%、至少約200%或更多或基本上沒有變化；

【0173】 (w)與基線或對照相比，血漿及/或血清DPA及EPA與AA之比率增加至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約105%、至少約110%、至少約115%、至少約120%、至少約125%、至少約130%、至少約135%、至少約140%、至少約145%、

至少約150%、至少約155%、至少約160%、至少約165%、至少約170%、至少約175%、至少約180%、至少約185%、至少約190%、至少約195%、至少約200%或更多或基本上沒有變化；

【0174】 (x)與基線或對照相比，血漿及/或血清DHA含量降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約100%、至少約105%、至少約110%、至少約115%、至少約120%、至少約125%、至少約130%、至少約135%、至少約140%、至少約145%、至少約150%、至少約155%、至少約160%、至少約165%、至少約170%、至少約175%、至少約180%、至少約185%、至少約190%、至少約195%、至少約200%或更多或基本上沒有變化；及/或

【0175】 (y)與基線或對照相比，心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、心肌梗塞及/或中風的風險降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、或至少約100%。

【0176】 在一個實施例中，正治療之受試者或受試者組的基線EPA血液含量以(mol%)為基礎小於2.6、小於2.5、小於2.4、小於2.3、小於2.2、小於2.1、小於2、小於1.9、小於1.8、小於1.7、小於1.6、小於1.5、小於1.4、小於1.3、小於1.2、小於1.1或小於1。

【0177】 在一個實施例中，正治療之受試者或受試者組的基線AA血液含量以(mol%)為基礎小於2.6、小於2.5、小於2.4、小於2.3、小於2.2、小於2.1、小於2、小於1.9、小於1.8、小於1.7、小於1.6、小於1.5、小於1.4、小於1.3、小於

1.2、小於1.1或小於1。

【0178】 在一個實施例中，正治療之受試者或受試者組的基線DPA血液含量以(mol%)為基礎小於2.6、小於2.5、小於2.4、小於2.3、小於2.2、小於2.1、小於2、小於1.9、小於1.8、小於1.7、小於1.6、小於1.5、小於1.4、小於1.3、小於1.2、小於1.1或小於1。

【0179】 在一個實施例中，正治療之受試者或受試者組的基線DHA血液含量以(mol%)為基礎小於2.6、小於2.5、小於2.4、小於2.3、小於2.2、小於2.1、小於2、小於1.9、小於1.8、小於1.7、小於1.6、小於1.5、小於1.4、小於1.3、小於1.2、小於1.1或小於1。

【0180】 在一個實施例中，正治療之受試者或受試者組的基線EPA及DPA血液含量以(mol%)為基礎小於2.6、小於2.5、小於2.4、小於2.3、小於2.2、小於2.1、小於2、小於1.9、小於1.8、小於1.7、小於1.6、小於1.5、小於1.4、小於1.3、小於1.2、小於1.1或小於1。

【0181】 在一個實施例中，正治療之受試者或受試者組的基線DHA血液含量以(mol%)為基礎小於2.6、小於2.5、小於2.4、小於2.3、小於2.2、小於2.1、小於2、小於1.9、小於1.8、小於1.7、小於1.6、小於1.5、小於1.4、小於1.3、小於1.2、小於1.1或小於1。

【0182】 在一些實施例中，受試者具有低血清及/或血漿基線EPA含量。在一些實施例中，如果受試者之血清及/或血漿基線EPA含量低，則確定受試者處於心血管事件，諸如心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、中風及/或心肌梗塞的風險中。在另一個實施例中，如果受試者之基線血清及/或血漿EPA含量低於其基線血清及/或血漿AA含量，則確定該受試者處於心血管事件的風險中。

【0183】 在另一個實施例中，在經本發明之組合物治療後，該受試者展現

其血漿及/或血清EPA含量的增加。在一些實施例中，該受試者中血清及/或血漿EPA含量的升高與心血管事件諸如心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、中風及/或心肌梗塞的風險降低相關。在另一個實施例中，在首次投與醫藥組合物後約1年、約2年、約3年、約4年或約5年，受試者展現其血漿及/或血清EPA含量的升高。

【0184】 在一些實施例中，受試者具有高血清及/或血漿基線AA含量。在一些實施例中，如果受試者之血清及/或血漿基線AA含量高，則確定受試者處於心血管事件，諸如心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、中風及/或心肌梗塞的風險中。在另一個實施例中，如果受試者之基線血清及/或血漿AA含量大於其基線血清及/或血漿EPA含量，則確定該受試者處於心血管事件的風險中。

【0185】 在另一個實施例中，在經本發明之組合物治療後，該受試者展現其血漿及/或血清AA含量的降低。在一些實施例中，該受試者中血清及/或血漿AA含量的降低與心血管事件諸如心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、中風及/或心肌梗塞的風險降低相關。在另一個實施例中，在首次投與醫藥組合物後約1年、約2年、約3年、約4年或約5年，受試者展現其血漿及/或血清AA含量的降低。

【0186】 在一些實施例中，該受試者具有低的EPA與AA之比率及/或低的EPA及DPA與AA之比率。在一些實施例中，如果受試者具有低的EPA與AA之比率及/或低的EPA及DPA與AA之比率，則確定受試者處於心血管事件，諸如心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、中風及/或心肌梗塞的風險中。

【0187】 在另一個實施例中，在經本發明之組合物治療後，受試者展現其血漿及/或血清EPA與AA之比率的增加及/或其血漿及/或血清EPA及DPA與AA之比率的增加。在一些實施例中，該受試者中血清及/或血漿EPA與AA之比率的增

加及/或EPA及DPA與AA之比率的增加與心血管事件諸如心血管死亡、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、中風及/或心肌梗塞的風險降低相關。在另一個實施例中，在首次投與醫藥組合物後約1年、約2年、約3年、約4年或約5年，受試者展現其血漿及/或血清EPA與AA之比率及/或EPA及DPA與AA之比率的增加。在一些實施例中，由於其血清及/或血漿中EPA濃度的增加，該受試者展現其血清及/或血漿EPA與AA之比率的增加。例如，由於投與4 g E-EPA而不是由於其血清及/或血漿AA濃度的降低，該受試者展現其血清及/或血漿EPA濃度的增加。在另一個實施例中，由於EPA濃度的增加及/或DPA濃度的增加而不是由於其血清及血漿中AA濃度的減少所致，該受試者展現其血清及/或血漿EPA及DPA與AA之比率的增加。在一些實施例中，由於血清及/或血漿AA濃度的降低，該受試者經歷其血漿EPA與AA之比率及/或EPA及DPA與AA之比率的增加。

【0188】 在一些實施例中，該受試者之空腹基線血清及/或血漿EPA含量為約20 mg/L、約22 mg/L、約24 mg/L、約26 mg/L、約28 mg/L、約30 mg/L、約32 mg/L、約34 mg/L、約36 mg/L、約48 mg/L或約40 mg/L。在一些實施例中，該受試者具有約20 mg/L至約40 mg/L的低空腹基線血清及/或血漿EPA含量。在一些實施例中，該受試者具有約26 mg/L的低血清及/或血漿EPA含量。

【0189】 在一些實施例中，該受試者之空腹基線血清及/或血漿DPA含量為約10 mg/L、約12 mg/L、約14 mg/L、約16 mg/L、約18 mg/L、約20 mg/L、約22 mg/L、約24 mg/L、約26 mg/L、約28 mg/L或約30 mg/L。在一些實施例中，該受試者具有約10 mg/L至約30 mg/L的低空腹基線血清及/或血漿EPA含量。在一些實施例中，該受試者具有約19 mg/L的低血清及/或血漿DPA含量。

【0190】 在一些實施例中，該受試者之空腹基線血清及/或血漿DHA含量為約50 mg/L、約52 mg/L、約54 mg/L、約56 mg/L、約58 mg/L、約60 mg/L、約62 mg/L、約64 mg/L、約66 mg/L、約68 mg/L或約70 mg/L。在一些實施例中，

該受試者具有約65 mg/L的空腹基線血清及/或血漿EPA含量。

【0191】 在一些實施例中，該受試者之空腹基線甘油三酸酯含量為約135 mg/dL至約500 mg/dL，例如135 mg/dL至500 mg/dL、150 mg/dL至500 mg/dL、200 mg/dL至499 mg/dL或200 mg/dL至<500 mg/dL。在一些實施例中，受試者或受試者組在進食或空腹下之基線甘油三酸酯含量(或在受試者組的情況下，中值基線甘油三酸酯含量)為約135 mg/dL、約140 mg/dL、約145 mg/dL、約150 mg/dL、約155 mg/dL、約160 mg/dL、約165 mg/dL、約170 mg/dL、約175 mg/dL、約180 mg/dL、約185 mg/dL、約190 mg/dL、約195 mg/dL、約200 mg/dL、約205 mg/dL、約210 mg/dL、約215 mg/dL、約220 mg/dL、約225 mg/dL、約230 mg/dL、約235 mg/dL、約240 mg/dL、約245 mg/dL、約250 mg/dL、約255 mg/dL、約260 mg/dL、約265 mg/dL、約270 mg/dL、約275 mg/dL、約280 mg/dL、約285 mg/dL、約290 mg/dL、約295 mg/dL、約300 mg/dL、約305 mg/dL、約310 mg/dL、約315 mg/dL、約320 mg/dL、約325 mg/dL、約330 mg/dL、約335 mg/dL、約340 mg/dL、約345 mg/dL、約350 mg/dL、約355 mg/dL、約360 mg/dL、約365 mg/dL、約370 mg/dL、約375 mg/dL、約380 mg/dL、約385 mg/dL、約390 mg/dL、約395 mg/dL、約400 mg/dL、約405 mg/dL、約410 mg/dL、約415 mg/dL、約420 mg/dL、約425 mg/dL、約430 mg/dL、約435 mg/dL、約440 mg/dL、約445 mg/dL、約450 mg/dL、約455 mg/dL、約460 mg/dL、約465 mg/dL、約470 mg/dL、約475 mg/dL、約480 mg/dL、約485 mg/dL、約490 mg/dL、約495 mg/dL、約500 mg/dL、約1000 mg/dL、約1500 mg/dL、約2000 mg/dL、約2500 mg/dL、約3000 mg/dL、約3500 mg/dL、約4000 mg/dL、約4500 mg/dL、約5000 mg/dL、或大於約5000 mg/dL。在一些實施例中，受試者或受試者組在進食或空腹下之基線甘油三酸酯含量(或在受試者組的情況下，中值基線甘油三酸酯含量)大於或等於約150 mg/dL、大於或等於約175 mg/dL、大於或等於約250 mg/dL、或大於或等於約500 mg/dL，例如約200 mg/dL

至約500 mg/dL、約300 mg/dL至約1800 mg/dL、或約500 mg/dL至約1500 mg/dL。

【0192】 在另一個實施例中，正治療之受試者或受試者組在進食或空腹下之基線甘油三酸酯含量(或在受試者組的情況下，中值基線甘油三酸酯含量)為約135 mg/dL至約500 mg/dL。在一些實施例中，正根據本發明之方法治療的受試者或受試者組處於利用他汀(具有或不具有依替米貝)之穩定療法中。如本文所用，短語「處在利用他汀之穩定療法中」是指受試者或受試者組服用相同每日劑量的相同他汀至少28天，且如果適用，服用相同每日劑量的依替米貝至少28天。在一些實施例中，處於穩定他汀療法的受試者或受試者組的LDL-C含量為約40 mg/dL至約100 mg/dL。

【0193】 在一些實施例中，受試者血液樣品的安全實驗室測試包括以下一項或多項：具有以下的血液學：全血細胞計數(「CBC」)，包括RBC、血紅蛋白(Hgb)、血細胞比容(Hct)、白血球計數(WBC)、差異白細胞及血小板計數；及生化研究小組，包括總蛋白、白蛋白、鹼性磷酸酶、丙胺酸胺基轉移酶(ALT/SGPT)、天冬胺酸胺基轉移酶(AST/SGOT)、總膽紅素、葡萄糖、鈣、電解質(鈉、鉀、氯)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐、尿酸、肌酸激酶及HbA_{1c}。

【0194】 在一些實施例中，與受試者相關聯之空腹脂質小組包括TG、TC、LDL-C、HDL-C、非HDL-C及VLDL-C。在一些實施例中，如果受試者之甘油三酸酯含量大於400 mg/dL，則使用弗裡德瓦爾德(Friedewald)方程式計算LDL-C，或藉由製備性超速離心(Beta Quant)測量LDL-C。在一些實施例中，藉由在隨機分組時及在隨機分組後約一年後再次超速離心(Beta Quant)來測量LDL-C。

【0195】 在一些實施例中，與自受試者獲得的血液相關聯的生物標誌物測定包括hs-CRP、Apo B及hsTnT。

【0196】 在一些實施例中，與受試者相關聯之病史包括家族病史、關於所

有疾病及過敏的細節，包括例如發病日期、病狀的當前狀態以及吸煙及飲酒。

【0197】 在一些實施例中，與受試者相關聯的人口統計學資訊包括出生日期、月份及年份、種族及性別。

【0198】 在一些實施例中，與受試者相關聯的生命體徵包括收縮壓及舒張壓、心率、呼吸率及體溫(例如，口腔體溫)。

【0199】 在一些實施例中，對受試者之身體檢查包括對受試者之總體外觀、皮膚、頭部、頸部、心臟、肺、腹部、四肢及神經肌肉組織的評估。

【0200】 在一些實施例中，測量受試者之身高及體重。在一些實施例中，在受試者穿著室內衣服，脫下鞋子並且受試者之膀胱為空的情況下記錄受試者之體重。

【0201】 在一些實施例中，測量與受試者相關聯的腰圍。在一些實施例中，利用在受試者之髖骨頂部的捲尺測定腰圍。

【0202】 在一些實施例中，獲得與受試者相關聯的心電圖。在一些實施例中，在研究之治療/隨訪部分期間每年獲得ECG。在一些實施例中，ECG是12導聯ECG。在一些實施例中，分析ECG以檢測沉默型MI。

【0203】 在一些實施例中，隨機分組至治療組之受試者每天接受4 g包含至少96重量%之二十碳五烯酸乙酯的組合物。在一些實施例中，組合物被封裝在明膠膠囊中。在一些實施例中，該治療組中之受試者繼續每天服用4g組合物持續約1年、約2年、約3年、約4年、約4.75年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年、約10年或超過約10年。在一些實施例中，中位治療持續時間計劃為約4年。

【0204】 在一些實施例中，本發明提供降低受試者之心血管事件的風險的方法。在一些實施例中，該方法包括向受試者投與包含至少96重量%之二十碳五烯酸乙酯的組合物。在一些實施例中，每天向受試者投與約1 g至約4 g之組合物。

【0205】 在一些實施例中，藉由比較與受試者或受試者組自第一次給藥至

第一CV事件相關聯之時間量(例如，平均時間量)，該第一CV事件選自由以下組成之群：CV死亡、非致死性MI、非致死性中風、冠狀動脈血運重建以及(例如，藉由有創或無創測試)確定為由心肌缺血引起之不穩定型心絞痛的住院(例如，緊急住院)；與安慰劑或未經治療之受試者或受試者組自首次服用安慰劑至第一CV事件相關聯之時間量(例如，平均時間量)，該第一CV事件選自由以下組成之群：CV死亡、非致命性MI、非致命性中風、冠狀動脈血運重建、以及(例如，藉由有創或無創測試)確定為由心肌缺血引起之不穩定型心絞痛的住院(例如，緊急住院)，來指示或確定降低的CV事件風險，其中該安慰劑不包括二十碳五烯酸乙酯。在一些實施例中，使用對數秩檢驗比較與受試者或受試者組相關聯的時間量及與安慰劑或未經治療之受試者或受試者組相關聯的時間量。在一些實施例中，對數秩檢驗包括一個或多個分層因素，諸如CV風險類別、依替米貝之使用及/或地理區域。

【0206】 在一些實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法並且患有CV疾病或處於發展CV疾病之高風險中之受試者中的CV死亡之風險的方法，其包括向該受試者投與如本文所揭示之組合物。

【0207】 在一些實施例中，本發明提供一種降低患有確定之心血管疾病的受試者中之心血管事件的風險的方法，該方法包括每天向該受試者投與約4 g的二十碳五烯酸乙酯，持續有效地降低該受試者之心血管事件風險的時間段。

【0208】 在一些實施例中，本發明提供一種降低患有糖尿病及至少一種額外的心血管疾病風險因素的受試者中之心血管事件的風險的方法，該方法包括每天向該受試者投與約4 g的二十碳五烯酸乙酯，持續有效地降低該受試者之心血管事件風險的時間段。

【0209】 在一些實施例中，本發明提供一種降低沒有確定之心血管疾病但具有至少兩種額外的心血管疾病風險因素的受試者中之心血管事件的風險的方

法，該方法包括每天向該受試者投與約4 g的二十碳五烯酸乙酯，持續會有效地降低該受試者之心血管事件風險的時間段。在一些實施例中，至少兩種額外的心血管疾病風險因素之一是糖尿病。

【0210】 在一些實施方式中，其他風險因素選自：(a)至少55歲的男性或至少65歲的女性，(b)吸煙或在投與組合物之前三個月內已停止吸煙，(c)收縮壓為至少140 mmHg或舒張壓為至少90 mmHg，(d)服用抗高血壓藥，(e) HDL-膽固醇含量為40 mg/dL或以下的男性，或HDL-含量為40 mg/dL或以下的女性，(f)具有大於3 mg/L的hsCRP含量，(g)具有在30 mL/min至60 mL/min之間肌酸清除率，(h)具有非增生性視網膜病變，(i)前增生性視網膜病變，(j)增生性視網膜病變，(k)黃斑病變，(l)晚期糖尿病眼病或光凝史，(m)微量白蛋白尿或大量白蛋白尿，(n)小於0.9的無症狀踝肱指數，以及(o)糖尿病。

【0211】 在一個實施例中，本發明提供一種降低患有糖尿病及至少一種額外的心血管疾病風險因素之受試者或沒有確定之心血管疾病但具有至少兩種額外的心血管疾病風險因素之受試者之心血管事件風險的方法，其中該等額外的心血管疾病風險因素選自：(a)年齡至少55歲的男性或年齡至少65歲的女性，(b)吸煙或在投與該組合物之前的三個月內停止吸煙，(c)收縮壓至少為140 mmHg或舒張壓至少為90 mmHg，(d)使用抗高血壓藥，(e)男性HDL-膽固醇含量為40 mg/dL或以下或女性HDL-膽固醇含量為40 mg/dL或以下，(f)具有大於3 mg/L的hsCRP含量，(g)肌酸清除率在30 mL/min至60 mL/min之間，(h)患有非增生性視網膜病變，(i)前增生性視網膜病變，(j)增生性視網膜病變，(k)黃斑病變，(l)晚期糖尿病眼病或光凝史，(m)微量白蛋白尿或大量白蛋白尿，(n)無症狀踝肱指數小於0.9及(o)糖尿病，該方法包括每天向該受試者投與約4 g的二十碳五烯酸乙酯，持續一段時間以有效增加該受試者之血清及/或血漿EPA含量至至少約115 mg/L或至少約180 mg/L及/或以使該受試者之血清及/或血漿二十二碳五烯酸

(DPA)含量增加至至少約40 mg/L。

【0212】 在另一個實施例中，本發明提供一種降低處在穩定他汀療法且患有CV疾病或處於發展CV疾病之高風險中的受試者中復發性非致命性心肌梗塞(包括沉默型MI)的風險的方法，包括對該患者投與一種或多種如本文所揭示的組合物。

【0213】 在一些實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法並且患有CV疾病或處於發展CV疾病之高風險中之受試者的非致命性中風之風險的方法，其包括向該受試者投與如本文所揭示之組合物。

【0214】 在一些實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法並且患有CV疾病或處於發展CV疾病之高風險中之受試者之冠狀動脈血運重建之風險的方法，其包括向該受試者投與如本文所揭示之組合物。

【0215】 在一些實施例中，本發明提供降低處在穩定他汀療法並且患有CV疾病或處於發展CV疾病之高風險中之受試者之發展由心肌缺血引起之不穩定型心絞痛之風險的方法，其包括向該受試者投與如本文所揭示之組合物。

【0216】 在另一個實施例中，本文所揭示之任何方法用於治療或預防食用傳統西方飲食的一個或多個受試者。在一個實施例中，本發明之方法包括以下步驟：將受試者鑑定為西方飲食消費者或審慎飲食消費者，然後如果該受試者被認為是西方飲食消費者，則對該受試者進行治療。本文中之術語「西方飲食」通常是指典型的飲食，以總卡路里的百分比計，其由以下組成：約45%至約50%的碳水化合物，約35%至約40%的脂肪及約10%至約15%的蛋白質。西方飲食可以替代地或額外地藉由以下表徵：相對較高的紅肉及加工肉製品、糖果、精製穀物及甜點的攝入，例如，總熱量的50%以上、60%以上或70%以上來自這些來源。

【0217】 在另一個實施例中，每天投與本文所述之組合物給受試者一次或

兩次。在另一個實施例中，每天向受試者投與1、2、3或4個膠囊，每個膠囊包含約1 g如本文所述之組合物。在另一個實施例中，在上午，例如約5 am至約11 am之間，將1或2個膠囊投與給受試者，每個膠囊包含約1 g如本文所述之組合物，以及在晚上，例如在約5 pm至約11 pm之間，將1或2個膠囊投與給受試者，每個膠囊包含約1 g如本文所述之組合物。

【0218】 在一些實施例中，與對照群體相比，受試者中心血管事件的風險降低。在一些實施例中，複數個對照受試者為對照群體，其中每個對照受試者處於穩定他汀療法中，空腹基線甘油三酸酯含量為約135 mg/dL至約500 mg/dL，並且已經確定心血管疾病或發展心血管疾病的風險很高，並且其中不給對照受試者每天投與包含約1 g至約4 g二十碳五烯酸乙酯之醫藥組合物。

【0219】 在一些實施例中，在(a)向受試者初始投與如本文所揭示之組合物開始至(b)受試者之第一心血管事件的第一時間間隔大於或實質上大於在(a')向對照受試者初始投與安慰劑開始至(b')對照受試者中的第一心血管事件的第一對照時間間隔。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件是選自以下的主要心血管事件：心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建及由心肌缺血引起的不穩定型心絞痛。在一些實施例中，對照受試者之第一心血管事件是選自以下的主要心血管事件：心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建及由心肌缺血引起的不穩定型心絞痛。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是以下中任一項：死亡(由於任何原因)、非致命性心肌梗塞或非致命性中風。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是以下中任一項：因心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞、冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛、外周性心血管疾病或需要住院的心律不齊。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是以下中任一項：因心

血管原因死亡、非致命性心肌梗塞及冠狀動脈血運重建、不穩定型心絞痛。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是以下中任一項：因心血管原因死亡及非致命性心肌梗塞。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是死亡(由於任何原因)。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是以下中任一項：致命性心肌梗塞及非致命性心肌梗塞(視情況包括沉默型MI)。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是冠狀動脈血運重建。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是因不穩定型心絞痛(視情況由心肌缺血引起的不穩定型心絞痛)的住院(例如，緊急住院)。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是以下中任一項：致命性中風或非致命性中風。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是以下中任一項：新的冠心病、導致住院之新的冠心病、短暫性腦缺血發作、因冠狀血管疾病之截肢及頸動脈血運重建。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是以下中任一項：選擇性冠狀動脈血運重建及緊急冠狀動脈血運重建。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是糖尿病的發作。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是需要住院的心律不齊。在一些實施例中，受試者之第一心血管事件及對照受試者之第一心血管事件是心臟驟停。

【0220】 在一些實施例中，在(a)向受試者初始投與醫藥組合物開始至(c)受試者之第二心血管事件的第二時間間隔大於或實質上大於在(a')向對照受試者初始投與安慰劑開始至(c')對照受試者中的第二心血管事件的第二對照時間間隔。在一些實施例中，受試者之第二心血管事件及對照受試者之第二心血管事件是選自以下的主要心血管事件：心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命

性中風、冠狀動脈血運重建及由心肌缺血引起的不穩定型心絞痛。

【0221】 在一些實施例中，受試者患有糖尿病，而對照受試者各自患有糖尿病。在一些實施例中，受試者患有代謝症候群，而對照受試者各自患有代謝症候群。

【0222】 在一些實施例中，受試者展現以下中之一或多者：(a)與對照群體相比，降低的甘油三酸酯含量；(b)與對照群體相比，降低的Apo B含量；(c)與對照群體相比，升高的HDL-C含量；(d)與對照群體相比，LDL-C含量沒有增加；(e)與對照群體相比，LDL-C含量降低；(f)與對照群體相比，非-HDL-C含量降低；(g)與對照群體相比，VLDL含量降低；(h)與對照群體相比，總膽固醇含量降低；(i)與對照群體相比，高敏感性C反應性蛋白(hs-CRP)含量降低；及/或(j)與對照群體相比，高敏感性肌鈣蛋白(hsTnT)含量降低。

【0223】 在一些實施例中，投與組合物後受試者之體重小於投與組合物之前測定的基線體重。在一些實施例中，投與組合物後受試者之腰圍小於投與組合物之前測定的基線腰圍。

【0224】 在確定或評估時間間隔的本發明的方法中，該時間間隔可以是例如平均值、中值或平均時間間隔。例如，在其中第一對照時間間隔與複數個對照受試者相關聯的實施例中，第一對照時間間隔是複數個與每個對照受試者相關聯的第一對照時間間隔的平均值、中值或平均。類似地，在其中第二對照時間間隔與複數個對照受試者相關聯的實施例中，第二對照時間間隔是複數個與每個對照受試者相關聯的第二對照時間間隔的平均值、中值或平均。

【0225】 在一些實施例中，降低心血管事件的風險表示為研究組與對照群體之間的發病率差異。在一些實施例中，研究組中之受試者在初始投與如本文揭示之組合物後以小於第二發病率的第一發病率經歷第一主要心血管事件，其中第二發病率與對照群體中受試者之心血管事件發生率相關聯。在一些實施例

中，第一主要心血管事件是以下任一項：心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建及因不穩定型心絞痛的住院(視情況確定為由心肌缺血引起)。在一些實施例中，確定第一發病率及第二發病率的時間段為從初始投與之日起至初始投與之日後約4個月、約1年、約2年、約3年、約4年或約5年結束。

【0226】 在另一個實施例中，本發明提供本文所述的任何組合物在有需要之受試者中治療高甘油三酸酯血症的用途，包括：提供具有約135 mg/dL至約500 mg/dL的空腹基線甘油三酸酯含量的受試者，以及向該受試者投與本文所述的醫藥組合物。在一個實施例中，該組合物包含約1 g至約4 g的二十碳五烯酸乙酯，其中該組合物基本上不包含二十二碳六烯酸。

實例1：二十碳五烯酸乙酯對減少高風險經他汀治療之患者之心血管事件的影響

【0227】 在正在接受次要或主要預防治療的具有心血管風險因素的患者中，心血管事件的發生率仍然很高。即使在接受他汀適當治療的患者中，仍然存在大量殘留的心血管風險。在此類患者中，甘油三酸酯含量升高是缺血風險增加的獨立標誌物，如流行病學及孟德爾隨機研究所示。在隨機試驗中，除適當的藥物治療(包括他汀類)外，會減少甘油三酸酯的藥物(如緩釋煙酸及貝特類)在投與時並未降低心血管事件的發生率。此外，當代試驗及最近對ω-3脂肪酸產品的Meta-分析尚未顯示出接受他汀療法之患者中之益處。因此，本研究的目的是確定二十碳五烯酸乙酯(與AMR101或VASCEPA®互換使用)是否減少以及如何減少處在他汀療法中之甘油三酸酯含量升高之患者之心血管事件。

【0228】 以下研究，亦稱為REDUCE-IT臨床試驗，是一項大型心血管(CV)結果試驗，旨在評估AMR101治療(商業上稱VASCEPA®)相對安慰劑關於5點主要複合終點之CV風險降低益處：CV死亡、非致命性中風、非致命性心肌梗塞

(MI)、冠狀動脈血運重建或需要住院的不穩定型心絞痛。

【0229】 進行一項多中心，前瞻性，隨機，雙盲，安慰劑對照，平行組研究，以評估AMR101(每天4 g)對具有心血管疾病或處在心血管疾病之高風險的高甘油三酸酯血症患者的心血管健康及死亡率的影響。該研究的預期擴展適應症是使用AMR101治療作為他汀療法之添加，以降低具有臨床心血管疾病或具有多種心血管疾病風險因素的患者發生心血管事件的風險。

【0230】 本研究的主要目的是，在處在他汀療法中時達到LDL-C目標的患者中，該患者具有已確定之心血管疾病(CVD)或處在CVD高風險中以及高甘油三酸酯血症(例如，空腹甘油三酸酯(TG)≥200 mg/dL及<500 mg/dL)，以評價每天4 g AMR101對自隨機分組起至以下主要CV事件之複合的任何組分首次發生之時間的效應：CV死亡；非致命性MI(包括沉默型MI；每年進行心電圖(ECG)以檢測沉默型MI)；非致命性中風；冠狀動脈血運重建；藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛。

【0231】 本研究之關鍵次要目的為評價每天4 g AMR101對自隨機分組起至以下主要CV事件之複合的首次發生之間的時間的效應：CV死亡、非致死性MI(包括沉默型MI)及非致命性中風。

【0232】 該研究之其他次要目的為評價療法對自隨機分組起至以下個別或複合終點首次發生之間的時間的影響：CV死亡或非致命性MI(包括沉默型MI)的複合；致命或非致命性MI(包括沉默型MI)；非選擇性冠狀動脈血運重建，表現為緊急或急迫分類的複合；CV死亡；藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛；致命或非致命性中風；總死亡率、非致命性MI(包括沉默型MI)或非致命性中風的複合；及總死亡率。

【0233】 本研究之關鍵三級目標為評價每天4 g AMR101對空腹甘油三酸酯及LDL-C之自基線之變化及自基線之變化百分比的影響。本研究之其他三級

目標為，除支持功效及安全性分析之外，還應評價療法對以下各項的影響：

- 總CV事件分析，定義為自隨機分組起至首次發生以及所有復發性主要CV事件之間的時間，該等主要CV事件定義為CV死亡、非致死性MI(包括沉默型MI)、非致死性中風、冠狀動脈血運重建或藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛；
- 基線時糖尿病患者亞組的主要複合終點；
- 基線時患有代謝症候群患者亞組中的主要複合終點，其定義為：所有女性及亞洲、西班牙裔或拉丁裔男性的腰圍≥35英寸(88 cm)，以及其他所有男性的腰圍≥40英寸(102 cm)；
- 基線時葡萄糖代謝受損之患者亞組中的主要複合終點(訪問2 空腹血糖(FBG)為100-125 mg/dL)；
- 基線時葡萄糖代謝受損之患者亞組中的關鍵次要複合終點(訪問2 FBG 100-125 mg/dL)；
- CV死亡、非致命性MI (包括沉默型MI)、非致命性中風、需要住院≥24小時的心律不齊或心臟驟停的複合；
- CV死亡、非致死性MI(包括沉默型MI)、非選擇性冠狀動脈血運重建(定義為緊急或急迫分類)或藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛的複合；
- CV死亡、非致死性MI(包括沉默型MI)、非選擇性冠狀動脈血運重建(定義為緊急或急迫分類)、藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛、非致命性中風或需要介入(諸如血管成形術、搭橋手術或動脈瘤修復)的外周性血管疾病(PVD)的複合；
- CV死亡、非致死性MI(包括沉默型MI)、非選擇性冠狀動脈血運重建(定義為緊急或急迫分類)、藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需

要緊急住院的不穩定型心絞痛、需要介入的PVD、或需要住院≥24小時的心律不齊的複合；

- 新的充血性心臟衰竭(CHF)；
- 新的CHF作為住院的主要原因；
- 短暫性腦缺血發作(TIA)；
- PVD截肢術；
- 頸動脈血運重建；
- 所有冠狀動脈血運重建，定義為緊急、急迫、選擇性或搶救的複合；
- 緊急冠狀動脈血運重建；
- 急迫冠狀動脈血運重建；
- 選擇性冠狀動脈血運重建；
- 搶救性冠狀動脈血運重建；
- 需要住院≥24小時的心律不齊；
- 心臟驟停；
- 缺血性中風；
- 出血性中風；
- 在基線之前有中風病史的患者亞組中的致命或非致命性中風；
- 新發糖尿病，定義為在治療/隨訪期間新診斷的2型糖尿病；
- 新發高血壓，定義為在治療/隨訪期間新診斷出的收縮壓≥140 mmHg或舒張壓≥90 mmHg；
- 空腹甘油三酸酯(TG)、總膽固醇(TC)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)、非密集脂蛋白膽固醇(非-HDL-C)、極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)、載脂蛋白B (apo B)、高敏感性C反應性蛋白(hsCRP及log [hsCRP])、高敏感性肌鈣蛋白(hsTnT)及殘留項，如顆

粒膽固醇(RLP-C；係自標準脂質研究小組評估，RLP-C = TC – HDL-C – LDL-C [Varbo 2014])(基於ITT估算值)：

- 評估主要及關鍵次要終點內基線生物標誌物值與治療效果之間的關係；
- 評估AMR101對每種標誌物的影響；及
- 藉由將基線後生物標誌物值(例如，在4個月或1年時)作為協變量包括在內，評估基線後生物標誌物值與主要及關鍵次要複合終點內治療效果之間的關係。

- 空腹TG、TC、LDL-C、HDL-C、非HDL-C、VLDL-C、apo B、hsCRP、hsTnT及RLP-C的基線變化及自基線之百分比變化；
- 體重變化；及
- 腰圍變化。

研究群體

【0234】 本研究的群體是≥45歲且已確定CVD的男性或女性，或≥50歲且患有糖尿病組合一種額外的CVD風險因素的男性及女性。此外，所有患者均患有動脈粥樣硬化血脂異常，定義為處在高膽固醇血症(但以他汀類治療達到LDL-C的治療目標)及高甘油三酸酯血症之治療中。以下納入標準中列出有關患者群體的更多詳細資訊。患者需要徵得同意後才能參與研究，並且願意並能夠遵守協議及研究程序。

研究時期

【0235】 本研究包括以下研究時期：

【0236】 篩選期：在篩選期間，評價患者的納入及排除標準。

【0237】 在首次訪問研究部門時(訪問1)，進行研究程序以評估患者在研究中的資格。在這次篩選訪問中，患者在進行任何研究程序之前均簽署知情同

意書；該知情同意書涵蓋治療/隨訪期。根據訪問1的評估，發生以下情況：

- 根據訪問1的研究程序有資格參與的患者返回研究單位進行訪問2(隨機訪問)以開始治療/隨訪期。該情況包括，例如，在訪問1時處在穩定劑量的他汀，計劃繼續使用相同的他汀及相同劑量的他汀且不需要洗出任何非他汀改變脂質藥物的患者。
- 根據訪問1的研究程序沒有資格參加並且不太可能在接下來的28天內成為合格(例如：不太可能穩定他汀的劑量，無法洗出非他汀的改變脂質藥物等)的患者：這些患者在訪問1之後篩選失敗。
- 根據訪問1的研究程序，沒有資格參與該研究的患者可以在接下來的28天內成為合格：要變成為合格，患者應由研究者酌情決定返回進行第二次可選篩選訪問(訪問1.1)，在那時，重複重新評價先前失敗的納入/排除標準所需的程序。該情況包括，例如，在訪問1時開始使用他汀，在訪問1時改變他汀的劑量，及/或需要洗出非他汀改變脂質的藥物的患者。以下適用於此等患者：
  - 訪問1時他汀或他汀劑量發生變化的患者，在訪問1.1進行脂質合格測定之前，必須保持穩定的他汀劑量至少28天。在此期間，其他合併藥物(例如，抗糖尿病治療)可能已經過最佳化或穩定。
  - 在訪問1.1進行脂質合格測定之前，在訪問1開始洗出之患者具有至少28天(膽汁酸螯合劑僅7天)的洗出期。
  - 訪問1時使用穩定他汀的患者，計劃以相同的劑量繼續使用相同他汀，並且不需要任何藥物洗出，但被要求返回訪問1.1重複一次或多次與合併藥物無關的其他研究程序。
- 根據訪問1.1的額外研究程序變成為合格參與的患者返回研究單位進行訪問2(隨機訪問)以開始治療/隨訪期。

【0238】 在篩選期結束時，患者需要在被隨機分組之前滿足所有納入及排除標準。篩選期後(基於訪問1及/或訪問1.1的研究程序)不符合參與條件的患者可以在以後的日期再次接受篩選。此等患者需要從訪問1開始重新開始所有程序。其中包括需要更多時間穩定一種或多種條件或療法(例如：他汀、抗糖尿病、抗高血壓、甲狀腺激素、HIV蛋白酶抑制劑療法)的患者。

【0239】 治療/隨訪期：在第一次篩選訪問(訪問1)之後的42天內或對於那些進行第二次篩選訪問(訪問1.1)的患者，在第一次篩選訪問(訪問1)之後的60天內，患者進入治療/隨訪期。在此期間，患者在研究站點計劃訪問期間接受研究藥物，並在離開研究站點時服用研究藥物。

【0240】 在訪問期間，進行研究程序以評價功效及安全性。下表1中提供程序之詳細時程表。

【0241】 表1.程序之時程表

	篩選		隨訪 (FU)[13]								
研究日	在第0天前至多42天	若訪問1.1發生，則訪問1可發生在第0天前的至多60天[2]	0	120 ± 10	360 ± 10	720 ± 10	1080 ± 10	1440 ± 10	1800 + 30	2160 ± 10	最後一次訪問(LV)[15]
FU的月數			0	4	12	24	36	48	60	72	可變
FU的年數			0	0.33	1	2	3	4	5	6	可變
訪問編號	1	1.1	2	3	4	5	6	7	8	9[14]	LV
研究程序：											
知情同意書	X										
醫療、外科及家族史	X										
人口統計學	X										
評價納入/排除標準	X[1]	X[3]	X								
身體檢查			X	X	X	X	X	X	X	X	X
體重、身高[[4]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
生命體徵[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
腰圍			X			X					X
12-導聯ECG	X		X		X	X	X	X	X	X	X
尿液妊娠測試[6]	X		X								
合併用藥	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
隨機分組			X								
在研究站點給藥[7]			X	X	X	X	X	X	X	X	
功效事件				X	X	X	X	X	X	X	X

AE評價			X	X	X	X	X	X	X	X	X
順服性檢查[8]				X	X	X	X	X	X	X	X
化學及血液學[9]	X	X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹脂質譜[10]	X	X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遺傳測試[11]			X								
生物標誌物：hsCRP、apo B、hsTNT			X			X					X
用於存檔之空腹血液樣品[12]			X		X	X	X	X	X	X	X

[1]按需包括程序及(空腹)血液樣品(例如hsCRP，計算的肌酐清除率)以確定CV風險類別(請參閱納入標準)。

[2]根據訪問1的資料，篩選訪問以重新評價不符合參與條件之患者的納入/排除標準。

[3]由於患者在訪問1時未滿足要求，因此對訪問1.1中執行的選定研究程序重新評價納入/排除標準。

[4]身高僅在初次篩選訪問時。

[5]生命體徵，包括收縮壓及舒張壓(mmHg)、心率、呼吸速率及體溫。在評估生命體徵之前，參與者必須坐至少5分鐘。

[6]適用於有生育能力的女性。

[7]當獲得所有空腹血樣時，患者要在到達研究站點之前禁食至少10小時。在獲得血液樣品之後，給患者提供藥物與食物。

[8]藉由未使用的膠囊計數來回顧研究藥物的順服性，並在需要時與患者討論並諮詢患者順服性；最後一次訪問時的最終研究順服性。

[9]安全性實驗室——全血計數：包括RBC、Hgb、Hct、WBC及差異以及血小板計數。生化包括總蛋白、白蛋白、鹼性磷酸酶、ALT、AST、總膽紅素、葡萄糖、鈣、電解質(鈉、鉀、氯)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐、尿酸、肌酸激酶、HbA1c。調查員認為必要時，重複進行安全性實驗室。

[10] TG、TC、HDL-C、LDL-C、非-HDL-C及VLDL-C。

[11]空腹血液樣品由申辦者酌情保存以備將來進行遺傳測試。該樣品是可選，因為當地法規可能會禁止在國外收集或運送遺傳樣品，或者患者可能不同意。

[12] 由申辦者酌情使用，以執行方案中所述之重複分析或進行與心血管健康相關的其他測試。

[13]站點人員在訪問2與訪問3之間以及訪問3與訪問4之間藉由電話聯繫每個患者。訪問4之後每3個月進行一次聯繫。聯絡的目的是收集有關功效事件、不良事件、合併用藥的資訊，確認患者的當前位址及聯繫資訊，並提醒患者下次訪問時要服用他們的研究用藥及後勤。

[14]在確定研究結束日期之前，辦公室訪問每隔360天繼續進行一次，電話訪問每隔90天進行一次。

[15]最後一次訪問(LV)可發生在DMC確定的研究結束日期後30天內；研究結束日期暫定為第2160天，但實際日期由DMC確定可能有所不同。

研究持續時間

【0242】 患者在招募期間的不同時間被隨機分組，但是所有患者都在大約

同一日期(即，研究結束日期)結束研究，因此，隨訪之持續時間根據隨機分組的日期而有所不同。計劃所有隨機分組的患者均接受研究藥物治療，並隨訪直至研究結束日期。預計研究期間最少需要約1612個主要終點事件。在約4.2年之時期內，將8179名患者在全球多個研究站點隨機分組。隨機分組後，對患者進行治療並隨訪，估計最長為6.5年。研究結束日期被確定為大約1612次主要功效事件被判定時。表2顯示從第一次患者篩選至最後一次患者訪問以及隨後資料庫鎖定的研究大事記。

【0243】 表2.研究大事記

研究大事記	**日期**
第一次患者篩選	2011年11月21日
第一次患者隨機分組	2011年11月28日
最後一次患者隨機分組	2016年8月4日
SAP最終定稿	2016年7月8日
第一次DMC期中功效評審	2016年9月9日
第二次DMC期中功效評審	2017年8月11日
首位病人最後一次訪問	2018年3月1日
最後一位病人最後一次訪問	2018年5月31日
資料庫鎖定	2018年9月6日

研究組

【0244】 在訪問2(第0天)時，符合條件的研究患者被隨機分配至以下治療組：

- 第1組：AMR101 (> 96% E-EPA)每天4 g(每天四個1000 mg膠囊)
- 第2組：安慰劑(每天四個膠囊)

【0245】 每天服用四個AMR101或安慰劑膠囊，早上服用兩個膠囊，晚上服用兩個膠囊(每天兩次給藥方案)。

患者數

【0246】 這是一項事件驅動型試驗，預計在研究期間最少需要1612項主要功效終點事件。總共約8179名患者進入研究以接受AMR101或安慰劑(每個治療組約4089名患者)，以觀察估計的1612例事件，這些事件構成功效的主要複合終點。

隨機分組

【0247】 在第0天，使用電腦生成之隨機分組方案將符合條件的患者隨機分為2個研究組之一。使用互聯網(IWR)以1:1的比例將隨機分組治療分配至AMR101或安慰劑。

致盲

【0248】 這是雙盲研究。研究現場的患者、研究者、藥劑師及其他支持人員，申辦者的人員及指定人員，研究管理員以及支持研究的組織及供應商的人員都不知道隨機代碼(即，他們不知道哪些研究參與者正在接受實驗藥物，而哪些正在接受安慰劑藥物。研究藥物AMR101及安慰劑膠囊的大小及外觀相似，以保持致盲性。

【0249】 在雙盲治療/隨訪期間，研究現場的每個人(患者、研究者、藥劑師及其他支持人員，申辦者的人員及指定人員，研究管理員以及管理/支持研究的組織及供應商的人員)，除進行分析的實驗室人員外，對功效實驗室測量的個別結果(包括脂質值)為盲性。在患者緊急情況下，血脂譜的個別結果可揭盲。

分層

【0250】 將參與者分配到按心血管風險類別、依替米貝之使用及按地理區域(例如，西方、東歐及亞太國家)分層的治療組。存在兩個CV風險類別：

- CV風險類別1：納入標準中定義的具有已確定的CVD的患者。患有糖尿病及確定的CVD的患者包括在這一類別中。此類患者被定義為次要預防階層、主要風險類別及/或次要預防隊列。
- CV風險類別2：患有糖尿病及至少一個額外CVD風險因素，但沒有確定的CVD的患者。此類患者被定義為主要預防階層、次要風險類別及/或主要預防隊列。

【0251】 在招募時在IWR中記錄分層。大約70%的隨機分組的患者屬於CV風險類別1，而大約30%的隨機分組的患者屬於CV風險類別2。當達到該風險類別的計劃患者數時，就停止CV風險類別患者的招募。

研究群體

【0252】 納入標準。表3-5提供本研究的納入標準的詳細列表。具體而言，表3概述本研究中患者的納入標準，而表4及表5則分別基於該患者是否屬於患者的主要預防風險類別或次要預防風險類別，進一步概述納入標準。

【0253】 表3.本研究的患者納入標準

研究納入標準	
1	≥45歲且已確定的CVD的男性或女性(即，主要預防風險類別；請參見表4)或≥50歲且患有糖尿病組合一種額外CVD風險因素的男性或女性(即次要預防風險類別；請參見表5)。
2	空腹TG含量≥150 mg/dL (2.26 mmol/L)及<500 mg/dL (5.64 mmol/L)。由於甘油三酸酯的可變性，初始方案中存在10%的容差，這允許患者入選為合格的甘油三酸酯含量≥135 mg/dL。2013年5月進行的方案修訂將可接受的甘油三酸酯含量的下限從150 mg/dL更改為200 mg/dL，且無可變性容差。
3	LDL-C> 40 mg/dL且≤100 mg/dL，並在對LDL-C及TG進行合格測量用於隨機分組之前處在穩定他汀療法(±依替米貝)持續≥4週。
4	在研究期間未懷孕、未母乳喂養、未計劃懷孕並且使用可接受的節育形式(如果有生育能力)的婦女，除非其性伴侶經過手術不育或該婦女禁慾。有生育能力的婦女在隨機分組之前需要陰性的尿液妊娠測試。
5	能夠提供知情同意並遵守研究時程表。
6	同意在研究期間遵循並保持醫生推薦的飲食。

【0254】 穩定療法定義為在脂質合格性測量(TG及LDL-C)之前至少28天服用相同每日劑量的他汀，並且如果適用，在脂質合格性測量(TG及LDL-C)之前至少28天服用相同每日劑量的依替米貝。在訪問1開始處於他汀療法或使用依替米貝的患者，或在訪問1時改變其他汀、他汀劑量及/或依替米貝劑量的患者需要經歷從開始/改變起至少28天的穩定期，並且在洗出期後測量其合格的脂質測量值(TG及LDL-C) (訪問1.1)。他汀可與或不與依替米貝一起投與。

【0255】 如果患者在TG及LDL-C的第一次資格訪問(訪問1)中合格，並且滿足所有其他納入/排除標準，則在訪問2時將他們隨機分組。如果患者在第一次資格訪問(訪問1)中不合格，則允許第二次重新資格訪問(訪問1.1)。對於某些患者，由於他們需要穩定化藥物及/或需要洗出藥物，因此需要在穩定化/洗出期後進行第二次重新資格訪問(訪問1.1)。

【0256】 如果婦女滿足研究者所記錄的以下標準之一，則不被認為具有生育潛力：在簽署知情同意書之前，進行子宮切除術、輸卵管結紮術或雙側卵巢切除術；及/或她們是絕經後的，定義為自上一次月經期開始已≥1年或具有絕經範圍內的促卵泡激素(FSH)含量。

【0257】 已確定CVD的患者(在CV風險類別1中)的定義如表4所詳述。

【0258】 表4.主要預防風險類別(即，CV風險類別1)的納入標準

主要預防風險類別(即，次要預防隊列)	
定義為年齡≥45歲的男性及女性且具有以下一項或多項：	
1	有記錄的冠狀動脈疾病(CAD；必須滿足以下一個或多個主要標準)： a. 有記錄的多支血管CAD(至少有兩個主要的心外膜冠狀動脈狹窄≥50%——有或沒有先行血運重建)。 b. 有記錄的先前MI。 c. 高危非ST段升高急性冠狀動脈症候群(NSTE-ACS)的住院(具有缺血的客觀證據：ST段偏離或生物標誌物陽性)。
2	有記錄的腦血管或頸動脈疾病(必須滿足以下一個主要標準)： a. 有記錄的先前缺血性中風。 b. 有症狀的頸動脈疾病，與≥50%的頸動脈狹窄。 c. 無症狀性頸動脈疾病，按照血管造影術或雙功超音波顯示≥70%的頸動脈狹窄。 d. 頸動脈血運重建(基於導管或手術)史。
3	有記錄的外周動脈疾病(PAD；必須滿足以下一個或多個主要標準)： a. 踝肱指數(ABI)<0.9，伴有間歇性跛行症狀。 b. 主動脈或外周動脈介入(基於導管或手術)史。

【0259】 處在CVD高風險的患者(CV風險類別2)的定義如表5所詳述。

【0260】 表5.次要預防風險類別(即CV風險類別2)的納入標準

次要預防風險類別(即，主要預防隊列)	
定義為具有以下各項：	
1	需要藥物治療的糖尿病(1型或2型)。
2	年齡≥50歲的男女。
3	訪問1時以下中之一項(CVD的其他風險因素)： a. 男性≥55歲，女性≥65歲。 b. 吸煙或在訪問1前的3個月內戒煙。 c. 高血壓(收縮壓≥140mmHg或舒張壓≥90mmHg)或使用抗高血壓藥。 d. 男性HDL-C≤40 mg/dL或女性≤50 mg/dL。 e. HsCRP >3.00 mg/L (0.3 mg/dL)。 f. 腎功能不全：肌酐清除率(CrCL)> 30且<60 mL/min。 g. 視網膜病變，定義為以下任何一種：非增生性視網膜病變、前增生性視網膜病變、增生性視網膜病變、黃斑病、晚期糖尿病眼病或光凝史。 h. 微量或大量白蛋白尿。微量白蛋白尿定義為陽性micral或其他條測試(可從病歷中獲得)，至少兩次連續出現時白蛋白/肌酐比≥2.5 mg/mmol或定時收集時白蛋白排泄率≥20 mg/min；大量白蛋白尿，定義為總蛋白尿的Albustix或其他量桿證據，至少兩次連續出現時白蛋白/肌酐比值≥25 mg/mmol或定時收集時白蛋白排泄率≥200 mg/min。 i. ABI <0.9且無間歇性跛行症狀(ABI <0.9且具有間歇性跛行症狀的患者計入次要預防風險類別)。
上文定義的患有糖尿病及CVD的患者是根據CVD要求入選，並將計入CV風險層級1。只有糖尿病且沒有上述定義的有記錄的CVD的患者需要至少一種所列的其他風險因素，並計入主要預防風險類別。	

【0261】 排除標準：滿足表6中列舉的以下排除標準的患者不符合該研究的條件。

【0262】 表6.本研究的患者排除標準

研究排除標準	
1	嚴重(紐約心臟協會[NYHA] IV級)心臟衰竭。
2	預期會在未來2年內導致死亡的任何威脅生命的疾病(CVD除外)。
3	活動性嚴重肝病的診斷或實驗室證據。
4	篩選時(訪問1)的血紅蛋白A1c> 10.0%(或86 mmol/mol IFCC單位)。如果患者在訪問1時未達到該標準(HbA1c> 10.0%或86 mmol/mol IFCC單位)，則他們的抗糖尿病療法可能已經最佳化，並在訪問1.1時進行重新測試。
5	高血壓控制不佳：收縮壓(SBP)≥200 mmHg或舒張壓(DBP)≥100 mmHg(儘管抗高血壓治療)。
6	有計劃的冠狀動脈介入治療或任何非心臟大外科手術。
7	已知的家族性脂蛋白脂肪酶缺乏症(弗雷德里克森I型)、載脂蛋白C-II缺乏症或家族性低聚脂蛋白血症(弗雷德里克森III型)。
8	在篩選(訪問1)之前的90天內參與另一項涉及研究藥物的臨床試驗。患者在參加本研究時不能參與任何其他研究性藥物或醫療裝置試驗(允許參與註冊或觀察性研究，而無需其他治療介入)。
9	對他汀療法不耐受或過敏。
10	對魚類及/或貝類、或研究產品或安慰劑成分的已知超敏反應。
11	急性或慢性胰臟炎病史。
12	吸收不良症候群及/或慢性腹瀉。(註釋：經歷胃/腸搭橋手術之患者被認為具有吸收不良，因此被排除在外；允許經歷胃綁紮術的患者進入試驗)。
13	在篩選期間(訪問1之後)使用非研究性藥物相關的非他汀的改變脂質的藥物、膳食補充劑或食物，及/或治療/隨訪期間的使用計劃，包括： a. 在篩選期間(訪問1之後)及/或計劃在研究期間使用煙酸> 200 mg /天或貝特類；在訪問1之前的最近28天內服用煙酸> 200 mg /天或貝特類的患者需要經歷其最後一次使用後至少28天的洗出期並在洗出期後(訪問1.1)測量其合格脂質(TG及LDL-C)。 b. 在篩選期間(訪問1之後)及/或計劃在研究的治療/隨訪期間使用任何ω-3脂肪酸藥物(含有EPA及/或DHA的處方藥)。為了符合參與研究的條件，在訪問1之前的最近28天內服用ω-3脂肪酸藥物的患者(荷蘭患者除外)，需要經歷其最後一次使用後至少28天的洗出期並在洗出期後(訪問1.1)測量其合格脂質(TG及LDL-C)。然而，對於荷蘭的患者，僅排除包含EPA及/或DHA的ω-3脂肪酸藥物的治療，並且不允許洗出。 c. 在篩選期間(訪問1之後)及/或計劃在研究的治療/隨訪期間使用含ω-3脂肪酸的膳食

	補充劑(例如亞麻籽、魚、磷蝦或海藻油)。為了符合參與研究的條件，在訪問1之前28天內服用>300 mg/天ω-3脂肪酸(EPA及DHA的合併量)的患者(荷蘭患者除外)，需要經歷自從其最後一次使用起至少28天的洗出期並在洗出期後(訪問1.1)測量其合格脂質測量(TG及LDL-C)。然而，對於荷蘭的患者，僅排除含ω-3脂肪酸為> 300 mg/天EPA及/或DHA的膳食補充劑治療，並且不允許洗出。 d.在篩選期間(訪問1之後)及/或計劃在研究的治療/隨訪期間使用膽汁酸螯合劑。為了符合參與研究的條件，在訪問1之前7天內服用膽汁酸螯合劑的患者需要經歷自上次使用以來至少7天的洗出期，並在洗出期後(訪問1.1)測量其合格脂質測量(TG及LDL-C)。 e. 在篩選期間(訪問1之後)及/或計劃在研究的治療/隨訪期間使用前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶kexin 9 (PCSK9)抑制劑。為了符合參與研究的條件，患者在篩選訪問之前的90天內不能服用PCSK9抑制劑。
14	其他藥物(未指示脂質改變的藥物)： a. 篩選期間在合格的脂質測定(TG及LDL-C)前≥28天仍未穩定的他莫昔芬、雌激素、孕激素、甲狀腺激素治療、全身性皮質類固醇(允許局部、外用、吸入或鼻用皮質類固醇)、HIV蛋白酶抑制劑。為了符合參與研究的條件，在訪問1之前28天內未穩定劑量服用這些藥物的患者，自上次更改劑量以來必須經過至少28天的穩定期並在洗出期後(訪問1.1時)測量其合格脂質測量(TG及LDL-C)。 b. 篩選期間(除非≥28天洗出)及/或計劃在治療/隨訪期間使用環磷醯胺或全身性類視色素。為了符合參與研究的條件，在訪問1之前28天內服用此等藥物的患者需要經歷自上次使用以來至少28天的洗出期，並在洗出期後(訪問1.1)測量其合格脂質測量(TG及LDL-C)。
15	已知的AIDS(允許無AIDS的HIV陽性患者)。
16	由於腎功能不全或肌酐清除率<30 mL/min (0.50 mL/sec)，需要進行腹膜透析或血液透析。
17	訪問1時，原因不明的升高的肌酸激酶濃度> 5×ULN或由於已知的肌肉疾病(例如多發性肌炎、粒線體功能障礙)而升高。
18	研究者認為，可能對患者構成風險或使參與研究不符合患者之最大利益的任何狀況或療法。
19	在過去6個月內吸毒或酗酒，並且在研究期間無法/不願意戒毒及戒過度飲酒，或者在任何一個小時內，男性飲酒5個單位或更多，女性飲酒4個單位或更多(偶爾過量飲酒或狂飲)。過量飲酒平均每天超過2單位酒精。酒精單位定義為12盎司(350 mL)的啤酒、5盎司(150 mL)的葡萄酒或1.5盎司(45 mL)的80度(proof)酒精飲料。
20	精神/心理障礙或預期患者難以遵守研究要求或無法理解參與研究的目的及潛在風險的任何其他原因(在訪問1時評價)。

研究程序

【0263】 該研究的篩選期包括兩次訪問，訪問1及訪問1.1。

【0264】 篩選訪問(訪問1)：在訪問1期間，患者來到研究地點，並被指示在訪問前禁食至少10個小時。如果患者符合基於訪問1的程序進行隨機分組的資格，則需要在訪問1後的42天內進行隨機分組。在篩選訪問1時執行以下程序：

- 獲得簽署的知情同意書；
- 為患者分配患者編號；
- 獲得醫療、外科及家族史；
- 記錄人口統計學資料；
- 獲得身高、體重及體重指數；
- 獲得生命體徵(收縮壓及舒張壓、心率、呼吸速率及體溫)；
- 獲得12導聯心電圖；
- 評價納入/排除標準；
- 此按需包括程序及(空腹)血液樣品(例如hsCRP、計算的肌酐清除率)以確定CV風險類別(請參閱納入標準)；
- 獲得空腹血液樣品用於化學及血液學測試；
- 獲得空腹血液樣品用於脂質譜(TG、TC、HDL-C、LDL-C、非HDL-C、VLDL-C)；
- 對有生育能力的婦女進行尿液妊娠測試；
- 記錄合併用藥；及
- 指導患者在下次訪問前禁食至少10個小時。

【0265】 篩選訪問(訪問1.1)：在訪問1之後由於滿足所有納入標準且沒有任何排除標準而符合參與研究條件的患者，跳過訪問1.1並返回研究站點進行訪問2以進行隨機分組並開始研究的治療/隨訪期。對於此等患者，訪問2在訪問1

之後不久發生。在訪問1中不符合條件的患者，由研究者酌情決定返回研究站點進行第二次合格訪問(訪問1.1)。在訪問1.1中，重複造成訪問1資格失敗的程序。如果患者符合所有納入標準並且不再排除標準失敗，則在訪問1.1後有資格進行隨機分組。如果在訪問1.1時對患者進行評價，並根據訪問1.1的重複程序符合條件進行隨機分組，則需要在訪問1後的60天內進行隨機分組。對於某些患者，在訪問1後至少28天必須進行訪問1.1以檢查資格。此等患者是在訪問1時開始使用他汀治療，改變他汀，改變他汀的每日劑量，開始洗出某些禁忌藥物或開始某些藥物的穩定期的患者(有關詳細資訊，請參見上面的納入/排除標準)。訪問1的任何此等變化皆可能影響合格的脂質含量，因此，患者需要進行訪問1.1以根據訪問1所確定的脂質含量要求(TG及LDL-C)確定他們是否合格。在訪問1.1中，亦重複造成訪問1時資格失敗的其他程序。在篩選訪問1.1時執行以下程序：

- 獲得生命體徵(收縮壓及舒張壓、心率、呼吸速率及體溫)；
- 評價納入/排除標準；僅重複彼等認為患者在訪問1時不符合條件的評估；
- 獲得空腹血液樣品用於化學及血液學測試。僅獲得彼等認為患者在訪問1時不符合條件的樣品；
- 如果認為患者在訪問1時不符合條件，則獲得空腹血液樣品用於脂質譜(TG、TC、HDL-C、LDL-C、非HDL-C、VLDL-C)。此等包括在訪問1時開始使用他汀治療，改變他汀，改變他汀的每日劑量，開始洗出某些禁忌藥物或開始某些藥物的穩定期的患者(有關詳細資訊，請參見納入/排除標準)。此等患者在訪問1.1時採集空腹血液樣品中的合格脂質值(TG及LDL-C)，並評價TG及LDL-C的納入標準，並
- 記錄合併用藥。

【0266】 該研究的治療/隨訪期包括訪問2、訪問3及訪問4-9。在限定的窗

口期內，已盡一切努力完成隨訪。

【0267】　隨機分組訪問(訪問2；第0天)：符合條件的患者返回研究站點進行訪問2。在訪問2時執行以下程序：

- 進行身體檢查；
- 獲得體重；
- 獲得生命體徵(收縮壓及舒張壓、心率、呼吸速率及體溫)；
- 測量腰圍(診斷代謝症候群的因素之一)；
- 獲得12導聯心電圖；
- 評價納入/排除標準；
- 獲得空腹血液樣品用於：
  - 化學及血液學測試；
  - 脂質譜(基線)；
  - 生物標誌物測定(基線)；
  - 遺傳測試(可選之血液樣品)；及
  - 已存檔(在國家及IRB/IEC批准的站點中，並取決於國家法規)。
- 對有生育能力的婦女進行尿液妊娠測試(必須陰性以進行隨機分組)；
- 分配研究藥物並記錄隨機分組數；
- 指導患者如何服用研究藥物；
- 投與研究藥物——注意：在收集所有空腹血液樣品後，應與食物一起口服研究藥物；
- 評估並記錄不良事件；
- 記錄合併用藥；及
- 指導患者：
  - 將所有研究用品帶到下一次訪問；

- 在下次訪問的早晨不要服用研究藥物；及
- 在下次訪問前禁食≥10個小時。

【0268】 訪問3(第120天；約4個月)：患者在第120天±10天返回研究站點進行訪問3。執行以下程序：

- 身體檢查；
- 獲得體重；
- 獲得生命體徵(收縮壓及舒張壓、心率、呼吸速率及體溫)；
- 獲得空腹血液樣品用於：
  - 化學及血液學測試；及
  - 脂質譜。
- 藉由未使用的膠囊計數回顧研究藥物的順服性；必要時與患者討論並諮詢患者的順服性；
- 投與研究藥物——注意：在收集所有空腹血液樣品後，應與食物一起口服研究藥物；
- 評估並記錄功效事件；
- 評估並記錄不良事件；
- 記錄合併用藥；
- 指導患者：
  - 將所有研究用品帶到下一次訪問；
  - 在下次訪問的早晨不要服用研究藥物；及
  - 在下次訪問前禁食≥10個小時。

【0269】 訪問4、5、6、7、8及9：在訪問4時：第360±10天；訪問5：第720±10天；訪問6：第1080±10天；及訪問7：第1440±10天；訪問8：第1800±10天；訪問9：第2160±10天，執行以下程序：

- 身體檢查；
- 獲得體重；
- 獲得生命體徵(收縮壓及舒張壓、心率、呼吸速率及體溫)；
- 測量腰圍(僅在訪問5時收集)；
- 獲得12導聯心電圖；
- 獲得空腹血液樣品用於：
  - 化學及血液學測試；
  - 脂質譜；
  - 生物標誌物測定(僅在訪問5時收集)；及
  - 已存檔(在國家及國際審核委員會(IRB)/獨立道德委員會(IEC)批准的站點中，並取決於國家法規)。
- 藉由未使用的膠囊計數回顧研究藥物的順服性；必要時與患者討論並諮詢患者的順服性；
- 投與研究藥物——注意：在收集所有空腹血液樣品後，應與食物一起口服研究藥物；
- 評估並記錄功效事件；
- 評估並記錄不良事件；
- 記錄合併用藥；及
- 指導患者：
  - 將所有研究用品帶到下一次訪問；
  - 在下次訪問的早晨不要服用研究藥物；及
  - 在下次訪問前禁食≥10個小時。

【0270】 額外訪問：預計研究的結束日期為第2160天，但實際的結束日期取決於DMC對研究結束日期的確定以及大約已發生1612例主要功效事件。如果

實際研究的結束日期晚於預期的結束日期，則計劃在訪問7及最後一次訪問之間進行額外的訪問，兩次訪問之間的最長間隔為360±10天。如果實際研究的結束日期早於預期的結束日期，則發生較少的訪問，並且最後一次訪問(請參見下文「最後一次訪問——研究結束」部分)會更快發生。在附近訪問時，執行相同的程序。DMC確定研究日期的結束之後，無論額外的訪問次數，都將進行最後一次訪問，其程序如下文標題為「最後一次訪問–研究結束」的部分中所述。

【0271】 最後一次訪問 讣 研究結束：所有患者均在同一時間(研究結束日期後30天窗口期之內)完成研究，而與他們被隨機分組的日期無關。計劃研究的結束日期為第2160天，但實際的結束日期取決於DMC對研究結束日期的確定當大約已發生1612例主要功效事件時(事件驅動之試驗)。對於每位患者，最後一次訪問可能發生在DMC確定的實際研究結束日期之後的30天內。然而，對於基於CV事件的功效終點，功效分析中僅包括發生在計劃的實際研究結束日期之前(包括該日)的事件。所有患者均需進行最終隨訪。在研究結束日期後的30天之時間框內沒有進行最終隨訪的極少數情況下，任何與患者接觸的嘗試均會記錄在特殊的聯繫表上，直到/除非獲得適當的資訊。在最後一次訪問時，執行以下程序：

- 身體檢查；
- 獲得體重；
- 獲得生命體徵(收縮壓及舒張壓、心率、呼吸速率及體溫)；
- 測量腰圍；
- 獲得12導聯心電圖；
- 獲得空腹血液樣品用於：
  - 化學及血液學測試；
  - 脂質譜；

- 生物標誌物測定；及
- 已存檔(在國家及IRB/IEC批准的站點中，並取決於國家法規)。

- 藉由未使用的膠囊計數確定研究藥物的順服性；
- 評估並記錄功效事件；
- 評估並記錄不良事件；及
- 記錄合併用藥。

【0272】 電話隨訪聯繫：站點人員在接下來的研究日藉由電話與每個患者聯繫：第60天±3天；第180天±5天；第270天±5天；第450天±5天；第540天±5天；第630天±5天；第810天±5天；第900天±5天；第990天±5天；第1170天±5天；第1260天±5天；第1350天±5天；第1530天±5天；第1620天±5天；第1710天±5天；第1890天±5天；第1980天±5天；及第2070天±5天。

【0273】 如果研究的治療/隨訪期延長超過預期的結束日期(第2160天)，則在額外訪問之間每3個月±5天進行額外的隨訪電話。如果研究的治療/隨訪時間短於預期的結束日期，則需要較少的隨訪電話。在此時間範圍內已盡一切努力與每個患者交談。自患者收集以下資訊：

- 與CV事件有關的可能功效終點。要求患者返回研究站點以評估所識別的任何終點或事件；
- 不良事件；
- 合併用藥；及
- 當前位址及聯繫資訊。

【0274】 提醒患者以下各項：

- 按照指定的給藥時程表與食物一起服用研究藥物；
- 何時返回研究中心進行下次訪問；
- 將未使用的研究藥物帶至下次訪問；

- 在下次訪問的早晨不要服用研究藥物；及
- 在下次訪問前禁食至少10個小時。

實驗室程序

【0275】 臨床實驗室程序及評價：所有臨床實驗室的篩選及安全性測定均由經認證的臨床實驗室在申辦方或其指定人員的監督下進行。禁食至少10小時後，盡可能且適當地收集臨床實驗室程序的樣品。出於本研究的目的，禁食被定義為除水(及任何基本藥物)外，不經口進食。研究者審查並簽署所有實驗室測試報告。篩選時，實驗室值超出排除標準規定的排除範圍的患者未被納入研究(如果研究者將其歸類為臨床意義不重大，則應考慮對該患者進行研究)。隨機分組後，如果實驗室值超出正常範圍，則會通知研究者。在這種情況下，要求研究者進行臨床上適當的隨訪程序。

【0276】 安全性實驗室測試：藉由認證的臨床實驗室在篩選(訪問1或訪問1.1)、隨機分組訪問(訪問2；第0天)、訪問3(第120天；約4個月)及所有其他隨訪包括最後訪問下分析安全性參數。安全性實驗室測試包括：

- 血液學，具有全血細胞計數(CBC)，包括RBC、血紅蛋白(Hgb)、血細胞比容(Hct)、白血球計數(WBC)、差異白細胞及血小板計數；及
- 生化小組，包括總蛋白、白蛋白、鹼性磷酸酶、丙胺酸胺基轉移酶(ALT/SGPT)、天冬胺酸胺基轉移酶(AST/SGOT)、總膽紅素、葡萄糖、鈣、電解質(鈉、鉀、氯)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐、尿酸、肌酸激酶及HbA1c。

【0277】 根據實驗室提供的正常範圍，每次訪問時每個實驗室結果均分為低(L)、正常(N)及高(H)。針對每次基線後訪問及總體基線後訪問都提出自基線的偏移。如果基線後的患者訪問時可以對測試參數進行多次測量，則偏移表中將包括最極端的值。為了自基線訪問偏移為總體基線訪問，包括所有訪問的值(包

括計劃外的測量)。化學偏移表包括空腹脂質參數。連續脂質值作為功效分析的一部分呈現。

【0278】 空腹脂質譜：空腹脂質小組包括：TG、TC、LDL-C、HDL-C、非HDL-C及VLDL-C。在所有訪問中，均使用Friedewald方程計算LDL-C。在訪問1及訪問1.1時，如果同一次訪問TG> 400 mg/dL (4.52 mmol/L)，則使用直接LDL-C。此等LDL-C值用於評估LDL-C納入標準(用於隨機分組的LDL-C合格測量值)，以及用於評估LDL-C達不到目標時他汀療法的變化。在其餘所有訪問中(訪問2及訪問4除外)，如果同一次訪問TG> 400 mg/dL (4.52 mmol/L)，則藉由直接LDL膽固醇或藉由製備超速離心法測量LDL-C。此外，無論TG含量如何，在訪問2(隨訪0個月，基線)及訪問4(隨訪12個月)時，均藉由製備型超速離心法測量LDL-C。此等製備型超速離心LDL-C測量值用於統計分析，包括計算相對於基線的變化百分比(1年相對於基線)。計算每次訪問的霍普金斯LDL-C。

【0279】 遺傳測試：空腹血液樣品由申辦者酌情儲存以備將來進行遺傳測試。此測試的細節在以後確定。該樣品是可選之，因為當地法規可能會禁止在國外收集或運送遺傳樣品，或者患者可能不同意。遺傳測試研究尋找基因與某些疾病之間的聯繫，包括藥物及醫療護理等疾病的治療。血液樣品是在研究中心及常規方案要求的實驗室中採集的。具有用於遺傳測試的樣品的每個患者試管僅標有患者編號。該站點維護受試者代碼標識列表以供交叉參考。患者編號不包含任何可識別的資訊(即，患者姓名縮寫、出生日期等)。在研究結束後，未經分析的樣品由申辦者冷凍儲存長達2年，然後銷毀。如果對樣品進行測試，則不會將結果報告給患者、父母、親戚或主治醫生，亦不會記錄在患者的病歷中。沒有與該樣品有關的站點或患者進行隨訪。受試者甚至可以在獲得樣品之後隨時撤回其同意進行遺傳測試的同意。受試者可以書面通知該站點，他們已撤回對研究的遺傳測試部分的同意，並且該站點已記錄在受試者圖表中，並捕捉在

CRF中。實驗室被告知要取出樣品並銷毀。可能已經進行潛在的遺傳生物測定，其範圍可能與全基因組關聯研究(GWAS)一樣廣泛，或僅限於單個基因-靶標方法；潛在的靶基因包括但不限於編碼以下的基因：Apo C3、Apo A5、CETP、LPL、PCSK9、TNFα、TNFβ、ALOX5、COX2、FABP基因、觸珠蛋白1及觸珠蛋白2。

【0280】 生物標誌物測定法：生物標誌物測定法包括：hsCRP、Apo B及hsTnT。

【0281】 額外實驗室測試：進行額外的實驗室測試，並且包括：

- 按程序時程表(表1)中所列，在某些訪問時對有生育能力的婦女投與尿液妊娠測試。尿液妊娠測試是使用市售的測試套組在研究站點或在經過認證的臨床實驗室進行；
- 空腹血液樣品(10毫升)用於存檔。僅在當地法規允許的國家的站點或IRB或IEC批准的站點收集該樣品。將來自存檔樣品的血漿冷凍儲存在2個獨立的等分試樣中，並由申辦者酌情用於進行方案中所述的重複分析或進行與心血管健康相關的其他測試；及
- 進行潛在的非遺傳生物測定，包括但不限於：Apo A1、Apo C3、Apo E、NMR脂質譜(顆粒尺寸及數量)、氧化的LDL、Lp(a)、Lp-PLA_2、血清脂肪酸濃度及γ-穀胺醯轉移酶(GGT)。

【0282】 實驗室結果之致盲：該試驗雙盲期間的所有功效實驗室結果均對研究站點的患者、研究者、藥劑師及其他支持人員、申辦者之人員及指定人員、研究的管理員及組織的人員以及管理及/或支援研究的供應商不揭示(未提供值)，進行該測定的實驗室人員除外。為了確保患者安全，將hsTnT值報告給站點。

【0283】 實驗室臨界值的標記：臨界實驗室值是可能需要進行醫療介入以避免對患者造成可能傷害的值。在研究的實驗室手冊中定義臨界實驗室值，並

且在提供給研究站點的實驗室報告中藉由特殊註釋(標記)通知研究站點出現臨界實驗室值(臨界高或臨界低)。儘管沒有向研究站點提供作為研究雙盲期內功效終點之一部分的實驗室值，但當患者樣品的TG值> 1000 mg/dL(11.29 mmol/L)時(臨界高TG值)或患者樣品的LDL-C值> 130 mg/dL(3.37 mmol/L)(臨界高LDL-C值)通知此等站點)。藉由在7天內重複測量(新的空腹血液樣品)確認此等臨界高值。TG值> 2000 mg/dL(22.58 mmol/L)亦應標記，以便研究者能盡快採取適當的醫學措施。

【0284】 如果TG值被確認為臨界高，則患者可以停止研究藥物，並選擇繼續研究。研究者對每位患者進行最佳的臨床判斷，包括在患者停用研究藥物後使用批准的降低TG的藥物。如果LDL-C值被確認為臨界高，則研究者需要採取適當的醫學措施，包括：增強/加強治療性生活方式的改變(包括飲食及身體活動)，增加本發明他汀療法的劑量，添加依替米貝或開處方更有效的他汀以降低LDL-C。研究者對每位患者進行最佳的臨床判斷。

醫療程序

【0285】 醫療、外科及家族史：收集所有患者的醫療史，包括所有疾病及過敏的家族史以及詳細資訊、發病日期、當前狀況、吸煙及飲酒。

【0286】 人口統計學：收集所有患者的人口統計學資訊，包括出生日期、月份及年份、種族及性別。

【0287】 生命體徵及患者測量值：生命體徵包括收縮壓及舒張壓、心率、呼吸速率及體溫。使用標準化方法測量血壓：

- 患者坐足≥5分鐘，雙腳平放在地板上，並支撐測量臂，使壓力計袖帶的中點處於心臟水平；及
- 使用水銀血壓計或袖帶大小適當的自動血壓裝置，使膀胱位於肱動脈上方居中。

【0288】 將血壓記錄到壓力計上最接近的2 mmHg標記或自動裝置上最接近的整數。1至2分鐘後重複一次血壓讀數，第二次讀數記錄到最接近的2 mmHg標記。

【0289】 測量並提出表6中所示的基線值類別及基線後終點值類別。下表7中定義可能具有臨床顯著性(PCS)生命體徵的治療緊急值的定義。

【0290】 表6.生命體徵值類別

生命體徵	**低**	**正常**	**高**
收縮壓	≤90 mmHg	>90 mmHg至<160 mmHg	≥160 mmHg
舒張壓	≤50 mmHg	>50 mmHg至<100 mmHg	≥100 mmHg
脈搏	≤50 次跳動/min	>50次跳動/min至<90次跳動/min	≥90 次跳動/min

【0291】 表7.可能具有臨床顯著性生命體徵值的定義

生命體徵	**低PCS**	**高PCS**
收縮壓	≤90 mmHg且≥20 mmHg的降低； ≤90 mmHg； ≥20 mmHg的降低	≥160 mmHg且≥20 mmHg的升高； ≥ 160 mmHg； ≥20 mmHg的升高
舒張壓	≤50 mmHg且≥10 mmHg的降低； ≤50 mmHg； >10 mmHg的降低	≥100 mmHg且>10 mmHg的升高； ≥ 100 mmHg； 10 mmHg的升高
脈搏	≤50次跳動/min且≥15次跳動/min的降低； ≤50次跳動/min； ≥15次跳動/min的降低	≥90次跳動/min且≥15次跳動/min的增加； ≥90次跳動/min； ≥15次跳動/min的增加

【0292】 按治療組總結具有基線後PCS生命體徵值的患者數量(%)。提供符合閾值標準的患者清單。

【0293】 身體檢查：身體檢查包括一般外觀、皮膚及特定頭頸部、心臟、肺、腹部、四肢及神經肌肉評估的源文檔記錄。

【0294】 身高、體重及體質量指數：測量身高及體重。體重的測量係在患者穿著室內衣服，脫下鞋子，排空膀胱下進行。

【0295】 腰圍：用捲尺測量腰圍，如下所示：從髖骨的頂部開始，然後將捲尺一直拉到肚臍水平測量一圈。確保捲尺緊貼，但不要擠壓皮膚，並且捲尺

與地板平行。測量腰圍時患者不應屏住呼吸。

【0296】 12-導聯心電圖(ECG)：每年獲得ECG(標準12導聯)。站點人員在每次訪問時均嘗試使用相同的設備執行患者的ECG。由站點對ECG進行審查，以檢測沉默型MI。沉默型MI被發送到事件裁決。所有隨機分組後的心電圖(協議規定的及其他)皆發送至CEC以評估沉默型MI。在篩選(訪問1)、隨機分組訪問(訪問2；第0天)以及所有其他隨訪訪問(包括研究的最後訪問)時，測量所有患者之包括心率(bpm)、PR間隔(msec)、QRS間隔(msec)、QT間隔(msec)及QTc間隔(msec)的12導聯ECG參數，並匯總總體判讀及沉默型MI(是/否)。

【0297】 任何時候治療出現的PCS高值定義為從小於或等於基線時之限定PCS值的值至任何基線後測量時之PCS高值的變化。任何時候治療出現的PCS低值定義為從大於或等於基線時較低PCS值的值至任何基線後測量的PCS低值的變化。表8提供PCS ECG值。

【0298】 表8.潛在臨床顯著性ECG值的定義

ECG參數	**低PCS**	**高PCS**
PR間隔	<120 msec	>120 msec且自基線>20 msec的增加
QRS間隔	N/A	>110 msec
QTc	N/A	>500 msec

【0299】 按治療組呈現基線後PCS ECG值的患者數量(%)。包括心電圖值可能具有潛在臨床上顯著變化的受試者之清單。

治療及程序

【0300】 治療方案、劑量及持續時間：將符合研究條件的患者在第0天隨機分配到兩個治療組之一。每組患者接受4 g /天的AMR101或安慰劑治療長達6.5年，具體取決於表9的隨機分組日期及總體研究終止日期。研究藥物的日劑量為每天4膠囊，分為2膠囊每天兩次(每天2次，每次2粒)。

【0301】 表9.治療期間的給藥時程表

治療組	每日劑量	每天的膠囊數
1	4 g	4個1000 mg AMR101膠囊
2	安慰劑	4個匹配的安慰劑膠囊

【0302】 指導患者隨食物一起服用研究藥物(即早餐及晚餐時或結束時)。在安排患者進行研究訪問的那幾天，研究藥物的每日劑量由站點工作人員投與，並在收集所有空腹血液樣品後由站點隨食物一起提供。出於本研究的目的，禁食被定義為除水(及任何基本藥物)外，不經口進食至少10小時。

治療分配

【0303】 標識編號：在每個站點為每個患者建立唯一的患者標識編號(患者編號)。在整個研究過程中，使用患者編號來識別患者，並將其輸入所有文檔中。如果患者沒有資格接受治療，或者如果患者中斷研究，則不能將患者編號重新分配給另一位患者。根據隨機分組時程表，使用患者編號將患者分配到2個治療組之一中。

【0304】 藥物隨機分組：僅將符合所有納入標準且沒有任何排除標準的合格患者隨機分組，並在訪問2(第0天)開始接受研究藥物。將符合條件的患者隨機分配到兩個治療組之一。將隨機分組按心血管風險類別、依替米貝之使用及按地理區域(西方、東歐及亞太國家)分層。大約70%的隨機分組患者屬於CV風險類別1，包括已確定CVD的患者，且大約30%的隨機分組患者屬於CV風險類別2，包括患有糖尿病及至少一種其他風險因素但未確定CVD的患者。當達到該風險類別的計劃患者數時，就停止CV風險類別患者的招募。

【0305】 緊急揭盲：在緊急情況下，當患者之治療分配的知識對於患者的臨床管理或患者的安寧至關重要時，研究者可以要求患者的治療分配為揭盲。在使患者之個別治療分配揭盲之前，研究者評估不良事件與研究藥物投與之間的關係(是或否)。如果由於任何原因導致盲化破壞，則研究者會在適當的病例報

告表(CRF)及源文檔中記錄破盲的日期及原因。

【0306】　順服性控制：除非明確的禁忌症出現，否則強烈鼓勵患者在試驗持續期間堅持使用研究藥物的治療方案。如果可能的話，任何治療中斷皆為短暫的(例如，<4週)，並且僅出於臨床指示的原因，諸如不良事件。盡量阻止停藥。任何停藥皆為基於令人信服的臨床原因。對於每個患者，在每次預定的訪問中均獲得對研究藥物治療方案順服性的評估。研究藥物以超過研究所需之量的量分配。指導患者在下次訪問時退還所有未使用的研究藥物。在每次訪問時藉由計數未使用的膠囊評估對研究藥物方案的順服性。評價差異並與每位患者進行討論以評估順服性。如果順服性不令人滿意，則應告知患者順服性對投藥方案的重要性。在研究結束時，最終研究藥物的順服性由未使用的膠囊計數決定。

研究限制

【0307】　在治療/隨訪期間的合併用藥：在研究期間投與的任何藥物均記錄在合併用藥CRF上。篩選前90天內，患者未服用任何研究性藥物。參加本研究的患者無法參加任何其他研究性藥物試驗。在研究期間(從該研究之訪問1到最後一次訪問結束後)，禁止以下與研究無關的藥物、非他汀、改變血脂的藥物及補充劑以及食物(除非ODIS患者有令人信服的醫學原因)：

- 煙酸 >200 mg/天；
- 貝特類；
- 處方ω-3脂肪酸藥物；
- 含有ω-3脂肪酸的膳食補充劑(例如亞麻籽、魚、磷蝦或海藻油)；
- 膽汁酸螯合劑；
- PCSK9抑制劑；
- 環磷醯胺；及
- 全身性類視色素。

【0308】 如果在研究之治療/隨訪期間使用此等產品中的任何一種，則是出於令人信服的ODIS患者的醫學原因，並記錄在合併用藥CRF中。如果ODIS患者同意重新開始研究藥物，則停止使用排除的藥物。在研究期間，在訪問1後強烈建議不要添加富含ω-3脂肪酸的食物(不僅僅適用於荷蘭或加拿大。因此，荷蘭及加拿大的所有中心皆忽略此要求)。允許使用以下產品：他汀、依替米貝、不含ω-3脂肪酸的草藥產品及膳食補充劑。

【0309】 他汀類：

- 繼續以相同劑量的相同他汀治療直至研究結束，除非由於不良事件或缺乏功效(LOE)認為在醫學上有必要進行改變。較佳的是，如果LOE是決定將依替米貝添加到當前劑量的決定因素；
- 在研究期間的任何時候皆可以在商標名他汀及相同他汀的通用版本之間切換；
- 他汀與或不與依替米貝一起投與；
- 根據FDA的建議，辛伐他汀80 mg僅用於服用該劑量12個月或更長時間且未經歷任何肌肉毒性的患者。(請參閱參考資料：FDA藥物安全通訊：正在進行中的大劑量Zocor(辛伐他汀)安全性審查及肌肉受傷風險增加。(http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm)；及
- 在研究的治療/隨訪期間，他汀類型或他汀劑量的改變僅出於令人信服的醫學原因，並已記錄在CRF中。在整個研究過程中維持他汀療法很重要，並且在極少數情況下，由於醫學上的原因，不得不停止使用他汀，患者可以繼續保留在研究中，並在獲得醫學監測員的批准下繼續服用研究藥物。在這種情況下，在/如果醫學允許的情況下，嘗試恢復他汀療法。

- 如果在研究過程中LDL-C的含量超過130 mg/dL (3.37 mmol/L)(初始測量並至少在1週後藉由第二次測定證實)，則研究者應增加本發明他汀療法的劑量或添加依替米貝以降低LDL-C。研究者對每位患者使用最佳臨床判斷。

【0310】 LDL-C營救：如果在研究過程中LDL-C的含量超過130 mg/dL (3.37 mmol/L)(初始測量並至少在1週後藉由第二次測定證實)，則研究者應增加本發明他汀療法的劑量或添加依替米貝以降低LDL-C。研究者對每位患者使用最佳臨床判斷。

【0311】 關於EPA乙酯與口服避孕藥之間的潛在相互作用，沒有可用的數據。沒有報導表明ω-3脂肪酸(包括EPA乙酯)會降低口服避孕藥的功效。

【0312】 如果在醫學上擔保，則可以在隨機分組後開始若篩選前≥28天未以穩定劑量而排除的藥物(即他莫昔芬、雌激素、孕激素、甲狀腺激素治療、全身性皮質類固醇及HIV蛋白酶抑制劑)。

【0313】 患者限制：從篩選訪問開始，指導所有患者避免過量飲酒，遵循醫師推薦的飲食並在研究持續期間維持該飲食。過量飲酒為平均每天飲酒2單位，或者在任何一個小時內，男性飲酒5單位或更多，女性飲酒4單位或更多(偶爾過量飲酒或暴飲暴食)。酒精單位定義為12盎司(350 mL)的啤酒、5盎司(150 mL)的葡萄酒或1.5盎司(45 mL)的80度酒精飲料。

探索產品

【0314】 臨床試驗材料：贊助商提供以下臨床材料：

- AMR101 1000 mg膠囊
- 安慰劑膠囊(匹配AMR 101 1克膠囊)

【0315】 申辦者提供足夠數量的AMR101 1000 mg膠囊及安慰劑膠囊，以完成研究。提供的藥品批號記錄在最終研究報告中。保留記錄以指示所有藥物

供應的接收及分配。研究結束時，任何未使用的研究藥物均被銷毀。

【0316】 醫藥調配物：將AMR101 1000 mg及安慰劑膠囊(石蠟)裝在液體填充的長方形明膠膠囊中。每個膠囊填充透明液體(顏色為無色至淺黃色)。膠囊的長度約為25.5 mm，直徑約為9.5 mm。

【0317】 標籤及包裝：研究藥物包裝在高密度聚乙烯瓶中。標籤及包裝根據GMP指南及所有適用的國家特定要求進行。根據隨機分組時程表為每位患者編號瓶子。由IWR或研究的讚助商指定人員(如果未使用IWR系統)分配的患者隨機分組編號與瓶上的編號相對應。在研究中，每個患者的瓶號皆記錄在電子數據捕獲(EDC)系統中。

分配程序及儲存條件

【0318】 分配程序：在訪問2(第0天)，根據隨機分組時程表確定的治療組為患者分配研究藥物。一旦分配到治療組，患者就可以接受研究藥物的供應。每次訪問時，患者都會帶來早期分配給他們而未使用的藥物供應。從分配給每個患者的藥物供應中，站點人員在患者位於研究站點時投與藥物。當需要任何計劃外的研究藥物替代時，研究者或指定人員與IWR系統或該研究之申辦者指定人員(如果未使用IWR系統)聯繫。在治療期的最後一次訪問期間，患者將未使用的藥物供應帶給站點人員，以藉由未使用的膠囊計數來計算最終研究藥物的順服性。

【0319】 儲存條件：在研究站點，將研究藥物儲存在68°F至77°F(20°C至25°C)的室溫下。儲存溫度未低於59°F(15°C)或高於86°F(30°C)，並且藥物儲存在原始包裝中。研究藥物儲存在藥房或上鎖且安全的存儲設施中，只有研究者授權分配藥物的人員才能接近。研究者或指定人員保留準確的分配記錄。在研究結束時，研究站點人員負責所有使用及未使用的研究藥物。任何未使用的研究藥物均被銷毀。研究者同意不向任何患者分發研究藥物，參與研究的患者除外。

功效評估

【0320】 變量及程序的規範:主要終點以及大部分次要及三級終點是基於與CVD及死亡率相關的臨床事件。記錄在隨機分組及研究結束日期(包括在內)之間發生的所有事件。最終分析中僅包括裁決事件。

【0321】 主要功效終點:主要功效終點是自隨機分組起至以下臨床事件的複合首次發生的時間:CV死亡;非致命性MI(包括沉默型MI;每年進行ECG以檢測沉默型MI);非致命性中風;冠狀動脈血運重建;藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛。在研究之隨訪期間,此等主要不良血管事件中任何一次的首次發生皆包括在發生率中。

【0322】 次要功效終點:關鍵次要功效終點是從隨機分組至首次發生CV死亡、非致命性MI(包括沉默型MI)或非致命性中風的複合的時間。其他次要功效終點是從隨機分組至首次發生如下的單個終點或複合終點之時間(按列出的順序進行測試):

- CV死亡或非致命性MI(包括沉默型MI)的複合;
- 致命或非致命性MI(包括沉默型MI);
- 非選擇性冠狀動脈血運重建,表現為緊急或急迫分類的複合;
- CV死亡;
- 不穩定型心絞痛,藉由有創/無創測試確定為心肌缺血所引起並且需要緊急住院;
- 致命及非致命性中風;
- 總死亡率、非致命性MI(包括沉默型MI)或非致命性中風的複合;及/或
- 總死亡率。

【0323】 對於計數單個事件的次要終點,對每個患者計數從隨機分組至此類事件首次發生的時間。對於由兩種或兩種以上類型事件組成的次要功效終

點，對每個患者從隨機分組至首次發生複合中任何事件類型的時間進行計數。

【0324】　三級功效終點：將以下三級終點評價作為輔助功效及安全性分析。在適用的情況下且除非另有說明，否則將終點分析進行為從隨機分組至首次發生單個或複合終點之時間，如下：

- 總CV事件分析，定義為自隨機分組起至首次發生以及所有復發性主要CV事件之間的時間，該等主要CV事件定義為CV死亡、非致死性MI(包括沉默型MI)、非致死性中風、冠狀動脈血運重建或藉由有創/無創測試確定為因心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛；
- 基線時糖尿病患者亞組的主要複合終點；
- 基線時患有代謝症候群患者亞組中的主要複合終點，其中所有女性及亞洲、西班牙裔或拉丁裔男性的腰圍切點專門設置為≥35英寸(88 cm)，以及其他所有男性設置為≥40英寸(102 cm)；
- 基線時葡萄糖代謝受損之患者亞組中的主要複合終點(訪問2 FBG為100-125 mg/dL)；
- 基線時葡萄糖代謝受損之患者亞組中的關鍵次要複合終點(訪問2 FBG 100-125 mg/dL)；
- CV死亡、非致命性MI (包括沉默型MI)、非致命性中風、需要住院≥24小時的心律不齊或心臟驟停的複合；
- CV死亡、非致死性MI(包括沉默型MI)、非選擇性冠狀動脈血運重建(定義為緊急或急迫分類)或藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛的複合；
- CV死亡、非致死性MI(包括沉默型MI)、非選擇性冠狀動脈血運重建(定義為緊急或急迫分類)、藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛、非致命性中風或需要介入(諸如血管成

形術、搭橋手術或動脈瘤修復)的PVD的複合；

- CV死亡、非致死性MI(包括沉默型MI)、非選擇性冠狀動脈血運重建(定義為緊急或急迫分類)、藉由有創/無創測試確定為由心肌缺血引起且需要緊急住院的不穩定型心絞痛、需要介入的PVD、或需要住院≥24小時的心律不齊的複合；
- 新的CHF；
- 新的CHF作為住院的主要原因；
- 短暫性腦缺血發作(TIA)；
- PVD截肢術；
- 頸動脈血運重建；
- 所有冠狀動脈血運重建，定義為緊急、急迫、選擇性或搶救的複合；
- 緊急冠狀動脈血運重建；
- 急迫冠狀動脈血運重建；
- 選擇性冠狀動脈血運重建；
- 搶救性冠狀動脈血運重建；
- 需要住院≥24小時的心律不齊；
- 心臟驟停；
- 缺血性中風；
- 出血性中風；
- 在基線之前有中風病史的患者亞組中的致命或非致命性中風；
- 新發糖尿病，定義為在治療/隨訪期間新診斷的2型糖尿病；
- 新發高血壓，定義為在治療/隨訪期間新診斷出的收縮壓≥140 mmHg或舒張壓≥90 mmHg；
- 空腹TG、TC、LDL-C、HDL-C、非HDL-C、VLDL-C、apo B、hsCRP

(hsCRP及log [hsCRP])、hsTnT及RLP-C(根據標準脂質小組估算，RLP-C = TC – HDL-C – LDL-C [Varbo 2014])(基於ITT估計)：

- 評估主要及關鍵次要複合終點內基線生物標誌物值與治療效果之間的關係；
- 評估AMR101對每種標誌物的影響；及
  - 藉由將基線後生物標誌物值(例如，在4個月或1年時)作為協變量包括在內，評估基線後生物標誌物值與主要及關鍵次要複合終點內治療效果之間的關係。

- 體重變化；及
- 腰圍變化。

【0325】 在適用的情況下且除非另有說明，否則對於計數單個事件的三級終點，計數每個患者之從隨機分組至此類事件首次發生的時間。類似地，在適用的情況下且除非另有說明，否則對於由兩種或兩種以上類型事件組成的三級終點，計數每個患者之從隨機分組至首次發生複合中任何事件類型的時間。

【0326】 對主要功效終點進行其他敏感性、支持性及探索性分析，即治療中分析，其包括永久停用藥物後0天及30天開始的主要事件。

【0327】 分析臨床終點委員會陽性裁決的以下臨床事件，作為ITT意向治療(ITT)群體的三級終點：

- 總死亡率或充血性心臟衰竭(CHF)的複合；
- CV死亡或新的CHF之複合；
- 心源性猝死；
- 外周性動脈疾病(PAD)；及
- 心房纖維顫動或房撲。

【0328】 類似於主要終點，對上述三級終點進行分析。

【0329】 另外，分析以下內容作為ITT群體的三級終點：

- 治療中高敏感性C反應蛋白(hsCRP)與主要及關鍵次要終點之間的關係；及
- 治療中血清二十碳五烯酸(EPA)與主要及關鍵次要終點之間的關係。

【0330】 為了評估治療中hsCRP與主要及關鍵次要終點之間的關係，對根據基線時及在2年時大於或等於或小於2 mg/dL的值的患者進行如針對ITT群體所進行之亞組分析。為了評估治療中血清EPA與主要及關鍵次要終點之間的關係，根據在第一年的值將AMR101治療的患者分為三分位數，繪製Kaplan-Meier(KM)曲線，並與安慰劑治療的患者進行比較。

安全性評估

【0331】 變量及程序的規範：安全性評估包括不良事件、臨床實驗室測量值(化學、血液學)、12導聯ECG、生命體徵(收縮壓及舒張壓、心率、呼吸速率及體溫)、體重、腰圍及身體檢查，均按照表1中的研究程序進行。在訪問1時完成完整的醫療、外科及家族史。研究者評價所有實驗室測試結果的臨床意義。研究者認為在身體檢查或實驗室檢查中發現的任何有臨床意義的觀察結果均視為不良事件。

【0332】 不良事件：不良事件被定義為任何不幸的醫學事件，不一定與所研究的藥物有因果關係。因此，不良事件可以是與使用研究藥物產品在時間上相關聯之任何不利及/或非預期體徵(包括實驗室發現結果異常)、症狀或疾病，無論是否與研究藥物產品有關。所有不良事件，包括觀察到的或自願出現的問題、抱怨或症狀，均記錄在適當的CRF上。評價每個不良事件的持續時間、強度以及與研究藥物或其他因素的因果關係。

【0333】 從知情同意的時間直到研究參與完成為止，監測包括臨床實驗室測試變量在內的不良事件。指示患者將他們經歷的任何不良事件報告給研究

者。從訪問2開始，研究者評估每次訪問時的不良事件，並在適當的不良事件CRF上記錄該事件。

【0334】 在可能的情況下，由研究者識別出特定的疾病或症候群，而不是個體相關聯的體徵及症狀，並將其記錄在CRF上。然而，如果研究者認為觀察到或記錄的體徵或症狀不屬於特定疾病或症候群的組分，則將其記錄為CRF上的單獨不良事件。

【0335】 當篩選患者時存在或基線時存在且沒有惡化的任何醫學狀況皆被報告為不良事件。然而，基線時存在且在研究期間的任何時間嚴重程度或嚴重性改變之醫學狀況、體徵或症狀被報告為不良事件。

【0336】 在研究期間檢測到的或在基線時存在並且顯著惡化的臨床上顯著的異常實驗室發現結果或其他異常評估被報告為不良事件或SAE。研究者根據其醫學及科學判斷來決定異常實驗室發現結果或其他異常評估是否具有臨床意義。

【0337】 研究者將每個不良事件的嚴重度(強度)評定為輕度、中度或嚴重，並且還使用「是」或「否」類別將每個不良事件與研究藥物的潛在關係進行分類。嚴重度定義為：

- 輕微–通常是暫時性的事件，並且通常不會幹擾正常活動。
- 中度–足夠不適以使正常活動受到幹擾的事件。
- 嚴重–使失能無法工作或進行日常活動或無法工作或進行日常正常活動的事件。

【0338】 因果關係評估：根據以下定義評估不良事件與研究藥物之投與之間的關係：

- 否(未相關、不相關、無關)–研究藥物之投與與不良事件的發生或惡化之間的時間過程排除因果關係及另一個原因(合併用藥、療法、併發症

等)是懷疑的。

- 是(相關、大可能相關、可能相關)–研究藥物之投與與不良事件的發生或惡化之間的時間過程符合因果關係，且沒有其他原因(合併用藥、療法、併發症等)可以識別。

【0339】 還考慮以下因素：

- 研究藥物投與的時間順序；
- 事件發生在提供研究藥物後。自事件發生之臨床情況評價從研究藥物暴露至事件發生的時間長度；
- 基礎、伴隨、間發疾病；
- 在所治療疾病的自然史及病程以及患者可能患有的任何其他疾病的內文中對每份報告進行評估；
- 合併用藥；
- 檢查患者正在服用的其他藥物或患者所接受的治療，以確定是否它們中有任何一者引起所考慮之事件；
- 此類研究藥物的已知反應模式；
- 臨床及/或臨床前數據可能已經表明特定的反應是否可能為集體效應；
- 遭受身體及/或精神壓力；
- 承受壓力可能會導致患者發生不利變化，並為該事件提供合乎邏輯的更佳解釋；
- 研究藥物的藥理學及藥物動力學；及
- 考慮研究藥物之已知藥理特性(吸收、分佈、代謝及排泄)。

【0340】 非預期不良事件：意料不到之不良事件是先前未報告的或性質、嚴重性、嚴重度或結果與當前研究者手冊不符的不良事件。

【0341】 嚴重不良事件：嚴重不良事件(SAE)定義為符合以下標準中任一

者的不良事件：

- 導致死亡；
- 危及生命-「嚴重」定義中的術語「危及生命」是指事件發生時患者有死亡危險的事件。它不是指假設若更為嚴重則可能導致死亡的事件；
- 需要住院或延長現有住院時間。一般而言，住院未自基線惡化之先前已存在病狀不視為不良事件，亦不報告為SAE。
- 導致殘疾/喪失能力；
- 為先天性異常/出生缺陷；及
- 是重要的醫療事件。根據適當的醫學判斷，可能不會導致死亡，危及生命或需要住院的重要醫學事件可能被認為是SAE，它們可能會危害患者並可能需要進行醫學或手術介入以防止以上所列結果之一。此類醫學事件的實例包括需要在急診室或家中進行強化治療的過敏性支氣管痙攣、不導致患者住院的血液異常或抽搐或形成藥物依賴性。

【0342】 藉由本研究之設計，僅記錄為終點事件的SAE，用於終點確定，而不捕獲作為SAE。目的是將終點事件作為SAE報告給IRB，除非IRB要求報告此等事件。研究者已將此計劃明確告知其機構/IRB，並確認他們是否希望報告終點事件。根據與美國FDA達成的協議，此等終點亦未作為SAE報告給美國FDA；而是將它們報告為終點事件。在裁決該事件是否不符合該事件之標准後，對該事件進行評價，作為從當天為第0天開始的SAE。

【0343】 特別受關注之不良事件：與出血有關的不良事件、血糖控制(空腹血糖及HbA1c)以及肝病指標(例如ALT或AST增加> 3×ULN，總膽紅素增加≥2×ULN)分別進行匯總，並在治療組之間進行比較。

嚴重不良事件報告–研究者的程序

【0344】 初始報告：從知情同意的時間到最後一次投與研究藥物後的28

天之內發生的所有SAE，均在獲悉事件發生(這是指符合任何上述嚴重標準的任何不良事件)後的24小時內報告給申辦者或指定人。研究者認為與28天隨訪期後發生的研究藥物有關的SAE亦已報告給申辦者或指定人。要求研究者根據當地要求向機構審查委員會(IRB)或獨立道德委員會(IEC)提交SAE報告。所有使用相同研究藥物產品(IMP)進行研究的研究者均收到任何疑似未預期嚴重不良反應(SUSAR)報告，並根據需要將其提交給當地的IRB。發送給研究者的所有報告均盲化。此外，按照特定監管管轄區法規及法律的要求，還向監管機構通報SAE。

【0345】 隨訪記錄：研究者追蹤患者，直到SAE消退，或直至病狀本質上呈慢性，穩定化(在持續性損傷的情況下)或患者死亡。在收到隨訪資訊後的24小時內，研究者在EDC系統中以電子方式更新SAE表格以進行研究，並經由傳真或電子郵件向申辦者或指定人提交任何支持性文檔(例如實驗室檢測報告、患者出院小結或屍檢報告)。

【0346】 申辦者之報告：根據當地要求，IRB及IEC被告知SUSAR。根據需要，出於報告目的對病例揭盲。

【0347】 在臨床試驗期間子宮內暴露：如果患者在研究期間懷孕，則研究者在被通知後24小時內向申辦者或指定人報告懷孕。然後，申辦者或指定人將「子宮內暴露」表轉發給研究者以完成。研究者追蹤患者，直至懷孕完成。如果懷孕由於任何原因在預期日期之前結束，則研究者會通知申辦者或指定人。在懷孕完成時，研究者記錄懷孕的結果。如果妊娠結果符合立即歸類為SAE的標準(即產後併發症、自然流產、死產、新生兒死亡或先天性異常)，則研究者應遵循報告SAE的程序。

治療中止/患者退出

【0348】 患者可以在任何時間以任何理由退出研究。根據研究者的決策，研究藥物的投與亦可以隨時中止。在任何情況下，在已中止治療但仍在研究中

的受試者(即ODIS患者)中繼續進行功效及安全性隨訪。

【0349】 早期研究藥物停藥的原因：盡可能避免研究藥物停藥，但由於以下任何原因可以這樣做：

- 患者出於任何原因撤回同意或要求提早退出研究。即使患者選擇不再服用研究藥物，亦應鼓勵患者在整個研究持續期間繼續參與研究。
- 根據研究者的決策，發生嚴重或不嚴重的臨床或實驗室不良事件。如果患者由於不良事件或實驗室異常而中斷，則通知申辦者或指定人。建議除非明確的禁忌症出現，否則強烈鼓勵患者在試驗持續期間堅持使用研究藥物的治療方案。如果可能的話，任何治療中斷皆為短暫的(例如，<4週)，並且僅出於臨床指示的原因，諸如不良事件。以下原因被認為是停藥的原因：
  - ALT > 3x ULN且膽紅素> 1.5x ULN；
  - ALT >5x ULN；
  - ALT >3x ULN且肝炎的發生或惡化；
  - ALT > 3x ULN持續> 4週；及/或
  - ALT > 3x ULN並且無法每週進行監控持續4週
- 研究者認為，因繼續在研究中使患者暴露於風險或妨礙遵守方案的任何醫療狀況或個人情況；
- 申辦者中止研究；
- 在以下情況下，研究站點關閉：
  - 另一個研究地點無法容納患者，或者
  - 患者無法或不願意去另一個研究地點；及/或
- TG值標記為極高，即> 1000 mg/dL (11.29 mmol/L)，並在7天內藉由重複測量(新的空腹血液樣品)確認為TG極高。在這種情況下，可以使患

者停用研究藥物(可以選擇保留ODIS)，並且可以(重新)開始使用其他改變脂質的藥物。如果TG值標記為> 2000 mg/dL (22.58 mmol/L)，則研究者應盡快採取適當的醫學措施。

【0350】 根據研究者之判斷發生的結果事件不被認為是研究藥物停藥的有效原因。使用研究藥物治療的患者提前中止治療，並且沒有撤回同意書，他們留在研究中並接受監測，直至研究結束。≥30天停止治療後繼續進行研究的患者被表徵為「停用藥物在研究中」(ODIS)。一旦患者停用研究藥物>30天，ODIS患者將被要求返回研究站點進行期中訪問。此訪問的程序與訪問5的程序一致。如果沒有禁忌，則患者亦可以選擇在曾經被表徵為ODIS的任何時間重新開始研究藥物。對於中止研究藥物的患者(例如，對於可能與藥物相關或可能不與藥物相關的AE)，可以在臨床適當的情況下短暫中斷治療接著重新發起挑戰(重新開始研究藥物)；因此，可以確認或排除研究藥物的因果關係作用，並在適當的情況下使患者繼續在研究中並服用研究藥物。研究藥物停藥或中斷的原因記錄在CRF。

提前研究藥物停藥後的隨訪/失去隨訪

【0351】 過早停用研究藥物的患者未更換。對所有隨機分組的患者進行隨訪，直至研究結束日或死亡為止，無論他們是否提前中止研究藥物。記錄提前研究藥物停藥後發生的任何事件直至研究結束日。為了跟蹤患者之醫學狀態，特別是當他們中止研究時，鼓勵研究者從患者的初級保健醫生(醫師或任何其他醫療保健提供者)那裡獲取資訊。還要求研究者在試驗結束時盡可能多地與此等患者重新聯繫，以至少獲得其體徵狀態以及就主要終點而言的狀態，從而避免失去隨訪用於功效評估。如果患者失去隨訪，則CRF完成直至最後一次訪問或聯繫。

統計

【0352】　隨機分組群體：隨機分組群體包括所有簽署知情同意書並在訪問2 (第0天)分配隨機編號的患者。

【0353】　意向治療群體：ITT群體包括藉由IRWS(互動式Web響應系統)隨機分組的所有患者。所有功效分析均對ITT群體進行。根據隨機分組之治療對患者進行分析。

【0354】　經修改之意向治療群體：經修改之意向治療(mITT)群體包括在隨機分組後已分配研究藥物的所有隨機分組患者。基於隨機分組之治療定義組。

【0355】　按方案群體：按方案(PP)群體包括所有沒有重大方案偏差且治療中時順服性≥80%的mITT患者。要納入PP群體中，最短治療時間為90天。

【0356】　安全性群體：基於安全性群體進行所有安全性分析，安全性群體定義為所有隨機分組之患者。這與ITT群體相同。

【0357】　統計方法：使用適當的統計方法分析安全性及功效變量，此等方法在單獨的統計分析計劃(SAP)中進行詳細描述。在研究揭盲之前，SAP已完成。

【0358】　患者處置及人口統計學/基線特徵：對於每個治療組，針對以下類別中的每個類別，列出患者的數量及百分比：

- 已篩選(僅總計)；
- 重新篩選及重新篩選的原因(僅總計)；
- ITT總體及按分層因素(CV風險、依替米貝之使用及地理區域)；
- mITT群體；總體及按分層因素(CV風險、依替米貝之使用及地理區域)；
- PP群體；總體及按分層因素(CV風險、依替米貝之使用及地理區域)；
- 安全性群體；
- 完成研究的患者；
- 提早終止試驗的患者以及提早終止試驗的主要原因；
- 在已確認主要終點事件前提前終止試驗的患者；

- 完成隨訪的患者，定義為在整個觀察期內(或直至死亡)確定主要終點之所有組分的彼等患者；及
- 在研究完成時，過早停用研究藥物但繼續在研究中的患者(即ODIS患者)以及主要原因。

【0359】 對於中止用研究藥物治療的隨機分組患者，治療組列出並總結中止的主要原因。根據ITT群體中治療組的描述性統計，總結人口統計學及基線特徵，包括年齡、性別、種族、種族、身高、體重、BMI、糖尿病、高血壓、代謝症候群、超重/肥胖/正常(根據BMI)以及糖尿病加肥胖症。

【0360】 在ITT及PP群體的治療組之間比較人口統計學數據及基線特徵。使用卡方檢驗(用於分類變量)或t檢驗(用於連續變量)來測試人口統計學及基線特徵的差異。所使用的p值被認為是描述性的，主要是評估兩組之間的平衡。使用隨機分組日期(訪問2)及出生日期來計算年齡。

【0361】 研究藥物的暴露及順服性：治療組使用每個時間點及總體的描述性統計總結研究藥物的暴露。總體研究藥物順服性的計算如下：假定相對於計劃的投藥期所服用的劑量數為：

$$\text{順服性}(\%) = \frac{\text{(分配之總膠囊數 - 返回之總膠囊數)}}{\text{(最後投藥日期–首次投藥日期+ 1)} \times \text{4個膠囊/天}} \times 100$$

【0362】 計算ITT群體及改良之ITT群體中每位患者的總體順服性百分比，並使用描述性統計按治療組進行匯總。

【0363】 合併療法：在數據庫鎖定之前，使用世界衛生組織藥物詞典及解剖療法化學分類系統的最新可用版本對合併用藥/療法的逐字項進行編碼。總結每個治療組中服用合併用藥之患者人數及百分比。列出所有非研究藥物的所有逐字描述及編碼項。

【0364】 功效分析：對於包括CV事件之功效終點，最終的統計分析中僅

包括裁決事件。

【0365】　匯總統計：基線及基線後測量的匯總統計(n、均值、標準差、中值、最小值及最大值)，自基線之百分比變化或變化按治療組及按訪問呈現所分析之所有功效變量。匯總統計包括按治療組及按訪問之相對於基線的體重及體重指數變化。

【0366】　主要終點分析：主要功效終點之分析是使用對數秩檢驗進行，該檢驗比較兩個治療組(AMR101及安慰劑)，並包括分層因素「CV風險類別」、依替米貝之使用及地理區域(西方、東歐及亞太國家/地區(每個國家/地區在招募時都記錄在IWR中)作為協變量。主要分析的兩側α水平從0.05降低說明期中分析，該期中分析是基於使用Lan-DeMets α支出函數生成的O'Brien-Fleming邊界的組順序設計。還報告包括分層因素的Cox比例風險模型中治療組的風險比(HR)(AMR101 vs.安慰劑)，以及相關的95%信賴區間(CI)。繪製從隨機分組至主要功效終點之時間的Kaplan-Meier估計值曲線。

【0367】　還確定複合終點之個別組分之治療效果的大小及方向以及它們對複合終點之相對貢獻。主要分析中包括所有由CEC陽性裁決的觀察數據，包括過早終止研究藥物的患者在終止研究治療後的數據。在研究結束前未經歷主要功效事件或在沒有先前主要功效事件的情況下提前退出研究的患者在其最後一次訪問/電話聯繫之日進行檢查。預先指定之兩次訪問(現場或電話)之間的最長間隔為90天。鑑於長達90天之CV事件監測期，對在上次聯繫後90天內具有非CV死亡但未發生較早CV事件的患者的主要終點在死亡時進行檢查。對上次聯繫後超過90天具有CV死亡但未發生較早期CV事件的患者的主要終點在上次聯繫時進行審查。

【0368】　主要分析假設所有沉默型MI均發生在第一次跟蹤指示沉默型MI的日期；第二(敏感性)分析假設所有沉默型MI均發生在上一次先前正常ECG之後

的當天；第三(敏感性)分析假設所有沉默型MI都發生在最後一次正常ECG及具有新MI之ECG之間的中點。在主要分析中，將因果關係被裁決為「未確定」的所有死亡與被裁決為「CV死亡」的死亡相組合。對CV死亡類別進行敏感性分析，排除「未確定的死亡原因」隊列。

【0369】 對ITT群體進行主要功效分析。使用mITT及PP群體進行敏感性分析。作為敏感性分析，在藥物終止之日對過早終止研究藥物之患者的主要複合終點分析進行審查。使用此檢查規則對mITT群體重複進行主要分析。作為支持性分析，針對主要終點建立多變量分層Cox比例風險模型，以評價針對重要協變量進行調整的治療效果。

【0370】 次要終點分析：僅當主要分析具有統計學意義時，才將關鍵次要假設作為確認過程的一部分進行測試。對於次要功效終點之分析，藉由從關鍵終點開始依次測試每個終點來控制1型錯誤。在與用於主要終點時一致的顯著性水平下進行測試，並在發現針對次要終點治療效果無顯著差異時停止測試。提出所有分析之P值，但是在獲得第一個非顯著結果後，它們被認為是描述性的。每個次要終點均採用與主要功效終點所述相同的方法進行分析。按治療組匯總Kaplan-Meier估計值、按隨機分組所用之分層因素進行分層的對數秩檢驗以及包括上述針對主要功效終點指定之分層因素的Cox比例風險模型。鑑於90天之CV事件監測期，對在上次聯繫後90天內具有非CV死亡但未發生較早CV事件的患者的關鍵次要終點在死亡時進行檢查。對上次聯繫後超過90天具有CV死亡但未發生較早期CV事件的患者的關鍵次要終點在上次聯繫時進行審查。給出按每個分層因素分層的Kaplan-Meier曲線。此等分析是針對ITT群體進行的。

【0371】 三級終點分析：事件發生時間之三級終點均採用與主要功效終點所述相同的方法進行分析。按治療組匯總Kaplan-Meier估計值、按隨機分組所用之分層因素進行分層的對數秩檢驗以及針對主要功效終點所指定的Cox比例風

險模型。鑑於90天之CV事件監測期，若適用，對在上次聯繫後90天內具有非CV死亡但未發生較早CV事件的患者的三級終點在死亡時進行檢查。如果適用，對上次聯繫後超過90天具有CV死亡但未發生較早期CV事件的患者的三級終點在上次聯繫時進行審查。給出按每個分層因素分層的Kaplan-Meier曲線。

【0372】 在篩選(訪問1或訪問1.1)、隨機分組訪問(訪問2；第0天)、訪問3(第120天；約4個月)以及所有其他後續訪問(包括最後一次訪問)時測試空腹脂質小組。對於自基線至1年的變化，除非該值缺失，否則將對LDL-C的製備型超速離心測量值進行分析。如果LDL-C製備型超速離心值缺失，則使用另一個LDL-C值，並優先考慮從LDL-C直接測量獲得的值，然後是由Friedewald計算得出的LDL-C(僅適用於TG < 400 mg/dL的患者)，最後使用霍普金斯大學研究者發表的計算結果(Martin SS、Blaha MJ、Elshazly MB等人，Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile.JAMA.2013; 310:2061-8.)得出LDL-C。此外，使用在訪問2(第0天)及之前的訪問1(或訪問1.1)獲得的LDL-C的算術平均值，分析使用Friedewald及Hopkins方法LDL-C自基線至第120天的變化。如果此等值之一缺失，則使用單個可用的LDL-C值。在每次訪問時根據Hopkins計算LDL-C。

【0373】 隨機分組訪問被視為基線。如果隨機分組訪問中沒有獲得基線值，則使用最新的篩選值。為了測量脂質、脂蛋白及發炎標誌物，在每次訪問時匯總變化及變化百分比。由於此等生物標誌物通常不呈正態分佈，因此將Wilcoxon秩和檢驗用於自基線變化百分比的治療比較，並為每個治療組提供中值及四分位數。使用Hodges-Lehmann方法估計治療組之間差異的中值與95% CI。另外，適當生成偏移表。

【0374】 作為額外的探索性分析，基線後生物標誌物值與主要及關鍵次要終點之治療效果之間的關係藉由添加生物標誌物值(例如，在4個月或1年時等)

作為Cox比例風險模型中的時間相關協變量進行評估。針對比例危險假設之診斷圖進行評價。在篩選訪問及所有後續訪問(包括研究的最後一次訪問)時測量體重。在隨機訪問(訪問2；第0天)、訪問5(第720天)及研究的最後一次訪問時測量腰圍。按訪問及治療組呈現基線、自基線之治療後變化以及自基線之變化百分比的描述性統計。重複測量值的分析方法用於比較治療之間自基線變化的百分比。

【0375】 下文列出該研究的其他預先指定之功效終點及分析。此等終點及分析本質上是探索性的，且不包括在原始測試方案中：

- 對ITT群體的1年及2年界標進行針對主要分析所進行之事件發生時間分析；
- 對於基於5組分MACE (CV死亡、非致命性MI、非致命性中風、需要住院之不穩定型心絞痛或冠狀動脈血運重建)的復發性CV事件分析，使用負二項式模型分析進行總CV事件；
- 進行治療中敏感性分析，包括在永久停用研究藥物後0及30天之內發生的主要事件；
- 與主要分析一樣，對ITT群體的關鍵次要終點進行1年及2年界標時事件發生時間分析；
- 對以下臨床事件進行分析，此等事件被陽性裁決為ITT群體的三級終點：
  - 總死亡率或新的CHF之複合；
  - CV死亡或新的CHF之複合；
  - 心源性猝死；
  - 外周動脈疾病(PAD)；及
  - 心房纖維顫動或房撲。

- 以下分析為ITT群體的三級終點：
  - 治療中hsCRP與主要及關鍵次要終點之間的關係；及
  - 治療中血清EPA與主要及關鍵次要終點之間的關係。
- 為了評估治療中hsCRP與主要及關鍵次要終點之間的關係，對根據基線時及在2年時(1)大於或等於或(2)小於2 mg/dL的值的患者進行如針對ITT群體所進行之亞組分析。
- 為了評估治療中血清EPA與主要及關鍵次要終點之間的關係，與安慰劑患者相比，根據第一年的值將AMR101患者分組為三分位數的Kaplan Meier曲線。
- 以下已添加到亞組分析中：
  - 基線HbA1c值(<6.5%，≥6.5%)；
  - 基線PAD；以及
  - 基線TG≥150mg/dL且男性HDL-C≤40 mg/dL以及女性≤50 mg/dL。

【0376】 下表列出額外的預先指定之探索性功效分析，此等分析亦受到整個臨床及科學界的特別關注，本研究亦對此進行探討：

- ITT群體的非致命性心肌梗塞(MI)(包括臨床表現及沉默型MI分類)；
- 評價時間加權(或曲線下的面積[AUC])EPA數據對ITT群體的主要及關鍵次要複合終點之影響；
- 如果發病時間於隨機分組後<3個月，則藉由排除選擇性冠狀動脈血運重建來對主要及關鍵次要複合終點進行敏感性分析；且亦排除ITT群體的圍手術期MI；
- 對主要及關鍵次要複合終點– ITT群體進行之兩次沉默型MI (SMI)敏感性分析：
  - 計數由CEC ECG審閱者確定的所有潛在SMI，無論是否在最終

ECG中確認；及

- 僅計數具有至少一個證實性ECG之潛在SMI，該證實性ECG顯示Q波持續性(即使最終ECG中不存在)。

- 使用NAFLD纖維化評分(NFS)進行非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)分析，評估– ITT群體：
  - 按基線NFS類別對主要及關鍵次要複合終點之影響；及
  - 在第1年及第5年時對NFS自基線變化之治療效果。
- 在2年時及對於ITT群體研究結束達到甘油三酸酯(TG) ≤ 150 mg/dL且hsCRP ≤2 mg/L的個別及組合治療中目標；
- 額外腎功能(eGFR)分析– ITT群體：
  - 基線腎功能不全[eGFR]≥60且<90 mL/min/1.73m^{2}患者的主要及關鍵次要複合終點；及
  - 在第1年及第5年時對腎功能(eGFR)自基線變化之治療效果。
- 藉由排除隨機分組後LDL-C值> 100 mg/dL（對於ITT群體，另一種針對> 70 mg/dL）的患者，對主要及關鍵次要複合終點進行敏感性分析；
- 分析ITT群體的住院數據(合併陽性裁決之需要住院之不穩定型心絞痛、需要住院之充血性心臟衰竭[CHF]及需要住院之心律不齊)；
  - 從隨機分組至首次住院的時間；及
  - 住院時之復發事件分析。
- 對主要及關鍵次要複合終點進行額外的亞組分析(美國相對非美國)；對於ITT群體潛在地分析其他終點；
- 對具有極高風險的心血管疾病(CVD)(定義為復發性心血管[CV]事件或多於一個血管床的CV事件，即多血管疾病)的患者進行主要及次要複合終點之額外亞組分析；對於ITT群體潛在地分析其他終點；

- 對apo B的敏感性分析，以評估apo B自基線降低到某些閾值以上的亞組在臨床終點事件中是否具有相應的增量降低；
- 對排除圍手術期MI(4a型)的心肌梗塞的敏感性分析；
  - 考慮到先前MI之近因及數量的額外分析
- 中風敏感性分析，考慮到具有中風病史之患者
- 對心臟衰竭的敏感性分析，考慮到具有心臟衰竭病史的患者
- 對包括冠狀動脈血運重建術在內之終點進行敏感性分析，這不包括早期的選擇性血運重建術(例如，在隨機分組後30-90天內)
- 以下隊列中主要(及可能關鍵次要)終點之亞組分析：
  - 具有「甘油三酸酯過多腰部」的高風險患者(處於高CV風險之肥胖患者)；
  - 由基線hsTNT含量定義的高風險亞組(並可能由存檔之冷凍樣品中的NT-proBNP定義)；及
  - 高TG/低LDL-C表型；
  - 根據動脈粥樣硬化血栓形成風險評分定義的高風險患者。
- 對以下之治療效果：
  - 外周動脈事件(例如主要的不良肢體事件[MALE])；及
  - 高血壓，使用BP作為連續變量。
- 使用存檔之冷凍血清生物樣品，對脂肪酸含量(及比率)進行額外分析，包括對EPA、DHA、DPA、AA(以及相關比率)的基線及治療中效果以及脂肪酸含量與心血管結果之間的關係；
  - 治療中脂肪酸含量之間的關係；
  - 基線脂肪酸含量；及
  - 研究藥物的順服性。

- 使用存檔之冷凍生物樣品(例如，血清及全血)；對生物標誌物及遺傳標誌物的治療效果的潛在分析以及與結果的關聯，包括但不限於以下各項：
  - LDL-P；
  - RLP-C (測量值)；
  - LDL-TG；
  - Ox-LDL；
  - Galectin-3；
  - 基線時的Lp(a)，可預測CVD益處；
  - LpPLA2；
  - HDL2、HDL3、apo A-I、apo A-II、HDL-P、apo C-III (以及含有apo-B之蛋白質中的apo C-III)、apo A-V、apo E亞型(2、3、4)、IL-6、脂蛋白脂肪酶(LPL)；及
  - 分析可包括自基線之變化(及變化百分比)、各治療組之間利用檢驗之治療中比較作為CV風險的預測指標。
- 對針對以下之潛在效益(來自不良事件報告)之不同治療效果的探索性分析：
  - 眼科變化(例如，與年齡有關之黃斑變性的發生率、糖尿病性視網膜病變的進展)；
  - 認知障礙；
  - 勃起功能障礙；及
  - 缺血性心肌病(如因CHF、ICD放置等原因住院所指示)。
- 其他遺傳生物測定，包括可能與甘油三酸酯、脂質代謝及CVD相關的基因；及

- 事後確定的潛在調節劑對主要/關鍵次要結果量度之影響。

【0377】 在本研究中，新發病型糖尿病被定義為在治療/隨訪期間新診斷的2型糖尿病(即，隨機分組時無糖尿病史的患者)。為了本研究的目的，基於以下觀察結果對糖尿病進行診斷：

- HbA_{1c} ≥6.5%。該測試是在實驗室中使用經過美國糖化血紅蛋白標準化計劃(NGSP)認證並藉由糖尿病控制及併發症試驗(DCCT)測定法標準化的方法進行的。在不存在明確的高血糖的情況下，藉由重複測試確認HbA1c≥6.5%；
- 空腹血漿葡萄糖(FPG)≥126mg/dL(7.0 mmol/L)。空腹被定義為至少8小時無熱量攝入。在不存在明確的高血糖的情況下，藉由重複測試確認FPG ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L)；
- 口服葡萄糖耐受性測試(OGTT)期間2小時血漿葡萄糖≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)。按照世界衛生組織的描述，使用含有相當於溶解在水中的75克無水葡萄糖之葡萄糖負荷量進行測試。在不存在明確的高血糖的情況下，藉由重複測試確認口服葡萄糖耐受性試驗(OGTT)期間2小時血漿葡萄糖≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)；及/或
- 對於具有高血糖或高血糖危機的典型症狀的患者，隨機血漿葡萄糖≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)。

【0378】 在沒有明確高血糖的情況下，藉由重複測試確認前三個標準。

【0379】 探索亞組分析：進行停用研究藥物並退出研究的患者對主要終點之影響的分析。如針對主要終點所述，對主要終點及關鍵次要終點進行亞組分析。對於每個亞組，按治療組匯總Kaplan-Meier估計值、按隨機分組時所用之分層因素(除其中亞組為分層因素以外)進行分層的對數秩檢驗以及來自針對主要功效終點所指定的Cox比例風險模型之CI。探索人口統計學、疾病、治療以及基

線脂質及脂蛋白參數。

【0380】 人口統計學參數包括：性別；基線年齡(<65歲及≥65歲)；種族(白人及非白人，或佔患者總數為至少10%的任何其他子集)；地理區域(西方、東歐及亞太國家)；及基線依替米貝使用(是/否)。

【0381】 疾病參數包括：CV風險類別；基線時存在/不存在糖尿病；使用慢性腎臟病流行病學協作(CKD-EPI)公式計算基線時的腎功能不全(估計腎小球濾過率[eGFR] <60 mL/min/1.73m^2)，該公式如下：

$$eGFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齡}} \times 1.018\ [\text{若為女性}] \times 1.159\ [\text{若為黑人}]$$

其中：

S_{cr}為血清肌酐，單位mg/dL，

κ，女性為0.7且男性為0.9，

α，女性為-0.329且男性為-0.411，

min表示S_{cr}/κ或1的最小值，並且

max表示S_{cr}/κ或1的最大值。

【0382】 治療參數包括：基線時的他汀強度(他汀類型及方案)；及他汀強度類別，如ACC/AHA膽固醇指南(Stone 2013)及患者的10年CV風險評分(Goff 2013)所定義。

【0383】 基線脂質及脂蛋白參數包括：LDL-C(按三分位數)；HDL-C(按三分位數，按性別劃分三分位數)；TG(按三分位數，按性別劃分三位數)；RLP-C(按三分位數)；TG≥150 mg/dL及TG <150 mg/dL；TG≥200 mg/dL及TG <200 mg/dL；TG≥中值，TG <中值；TG的最高三分位數及HDL-C的最低三分位數的組合；TG的性別特異性最高三分位數及HDL-C的最低三分位數為；TG≥200 mg/dL與HDL-C≤35 mg/dL；hsCRP (≤3 mg/L及> 3 mg/L)及按性別；hsCRP (≤2 mg/L及> 2

mg/L)及按性別；Apo B(按三分位數)；非HDL-C(按三分位數)；基線血紅蛋白A1c (Hb1c)值(<6.5%，≥6.5%)；基線PAD；以及基線TG ≥150 mg/dL，高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)含量男性≤40 mg/dL及女性≤50 mg/dL。

【0384】 如上所述，但另外以基線TG作為協變量的Cox比例風險(PH)模型擬合到每個期中之數據。針對PH假設的診斷圖進行評價。對於主要及關鍵次要功效終點，評估亞組中治療效果的一致性。對於每個亞組變量，執行Cox PH模型，該模型具有針對以下之項：治療、分層因素(與分層因素有關的那些亞組變量除外，即CV風險類別)、亞組及逐組治療相互作用。使用該模型測試主要治療效果。<0.15的用於測試相互作用項之P值被認為是顯著的。結果以森林圖呈現。

【0385】 如針對主要終點所述，對主要終點及關鍵次要終點進行亞組分析。對於每個亞組，按治療組匯總Kaplan-Meier估計值、按隨機分組時所用之分層因素(除其中亞組為分層因素以外)進行分層的對數秩檢驗以及來自針對主要功效終點所指定的Cox比例風險模型之CI。對ITT，mITT及PP群體進行所有亞組分析。

【0386】 期中功效分析：當達到計劃的主要終點事件總數(1612例)的約60%(967例事件)及約80%(1290例事件)時，使用裁決事件對主要功效終點計劃兩次期中分析。計劃中的期中分析基於小組順序設計。

【0387】 該研究的期中結果由獨立的數據監測委員會(DMC)監測。分析由獨立的統計小組執行，該小組對治療分配不知情，且僅向DMC報告。如果在期中分析後提前終止研究，則應立即通知患者並進行最後一次封閉訪問，而功效及安全性的最終分析將包括最終訪問中的所有數據。CEC對所有疑似事件都以盲化方式進行裁決。事件發生的時間計算為從隨機分組至事件發生日(由CEC確定)的時間。在用於期中之數據截止時未經歷上述任何事件但仍在試驗中的患者在期中數據截止前的最後一次常規聯繫時被視為審查受試者。

【0388】 兩種協議預先指定之期中分析及最終分析的α水平基於具有使用Lan-DeMets α支出函數生成的O'Brien-Fleming邊界的組順序設計(GSD)。表10中給出基於Z檢驗的單側α水平及邊界以及兩次期中分析及最終分析各者中獲得的p值。

【0389】 表10.根據兩個實際的期中分析資訊分數來分組順序P值邊界

看	分析	事件數	資訊分數	功效邊界(單側α-水平)	功效邊界(雙側α-水平)	達成之P-值(雙側)
1	IA#1	953	59.3%	0.00356	0.0071	**0.0000463**
2	IA#2	1218	75.8%	0.00885	0.0177	**0.00000082**
3	最終	1606	100%	0.02186	0.0437	**0.00000001**

【0390】 安全性之分析：對安全性群體進行所有安全性分析，安全性群體被定義為所有隨機分組患者。安全性評估是基於不良事件發生頻率、身體檢查、生命體徵及安全性實驗室測試。每個患者之研究期間在開始研究藥物至最後一劑研究藥物後30天之間的新發作的AE被認為是治療緊急事件(TEAE)。這包括在開始研究藥物之前發作，以及在治療開始後嚴重性增加的任何AE。

【0391】 按系統器官類別及首選項以及按治療匯總治療緊急不良事件。這包括總體發生率(不論嚴重程度及與研究藥物的關係如何)以及中度或嚴重不良事件的發生率。經由數據列表呈現SAE及導致提前停藥(≥30天)的不良事件之匯總。重新開始研究藥物的患者包括在導致停藥的AE之匯總中。按治療組使用描述性統計藉由每個參數之自基線之治療後變化匯總安全性實驗室測試及生命體徵。具有明顯實驗室異常之彼等患者在數據列表中被確定。數據列表中匯總額外安全性參數。

【0392】 除對治療緊急不良事件進行分析之外，還對所有AE(嚴重及非嚴重)及所有嚴重AE進行分析。

【0393】 所有AE包括：按高級別組項(HLGT)之治療緊急不良事件(TEAE)；按高級別項(HLT)之TEAE；及按系統器官分類(SOC)、HLGT、HLT及

首選項(PT)(4級表)之TEAE。

【0394】 所有SAE包括：按HLGT之治療緊急SAE；按HLT之治療緊急SAE；以及按SOC、HLGT、HLT及PT (4級表)之治療緊急SAE。

臨床實驗室評估

【0395】 表11及表12中提供可能具有臨床意義的(PCS)實驗室值的標準。任何時候治療出現的PCS高值定義為從小於或等於基線時之參考上限的值至任何基線後測量的PCS高值的變化。任何時候治療出現的PCS低值定義為從大於或等於基線時之參考下限的值至任何基線後測量的PCS低值的變化。按治療組總結具有基線後PCS實驗室值的患者數量(%)。包括具有在任何時間(即，基線或任何基線後訪問)之PCS實驗室值的患者列表。

【0396】 表11.具潛在臨床意義之化學值

參數	**低PCS**	**高PCS**
白蛋白	≤3.3 g/dL	≥5.8 g/dL
鹼性磷酸酶	不適用(N/A)	>1x ULN至2x ULN >2x ULN至3x ULN >3x ULN
ALT	N/A	>1x ULN至2x ULN >2x ULN至3x ULN >3x ULN
AST	N/A	>1x ULN至2x ULN >2x ULN至3x ULN >3x ULN
膽紅素	N/A	>1x ULN至2x ULN >2x ULN至3x ULN >3x ULN
ALT + 膽紅素	N/A	>3x ULN + 2x ULN (膽紅素)
AST + 膽紅素	N/A	>3x ULN + 2x ULN (膽紅素)
鈣	≤7 mg/dL	≥11 g/dL ≤12 mg/dL
氯	<70 mmol/L	>120 mmol/L
肌酐	<0.5 mg/dL (女性) <0.65 mg/dL (男性)	>1.6 mg/dL (女性) >2.0 mg/dL (男性)； 自基線增加≥ 50%
肌酸激酶	<30 U/L (女性) <0.55 U/L (男性)	>1x ULN至5x ULN >5x ULN至10x ULN

		>10x ULN
血糖(空腹)	≤36 mg/dL； ≤70 mg/dL	≥126 mg/dL； ≥130 mg/dL
鉀(K)	≤3.0 mEq/L	≥150 mEq/L
總蛋白質	<5.0 g/dL	≥9.5 g/dL
尿素氮(BUN)	N/A	≥31 mg/dL
尿酸	<1.9 mg/dL (女性) <2.5 mg/dL (男性)	>7.5 mg/dL (女性) >8 mg/dL (男性)

【0397】 表12.潛在性臨床顯著血液學值

參數	**低PCS**	**高PCS**
紅血球(RBC)	<3.5 × 10^6/L (女性) <3.8 × 10^6/L (男性)	>3.5 × 10^6/L (女性) >3.8 × 10^6/L (男性)
血紅蛋白(Hgb)	<10.0 g/dL (女性) < 10.0 g/dL (男性)	> >
血球比容(Hct)	<37% (女性) <42% (男性)	> >
白血球(WBC)	<1.5 × 10^3/	N/A
差異白細胞	分段中性粒細胞<50% 淋巴細胞<30% 單核細胞N/A 嗜鹼性粒細胞N/A 嗜酸性粒細胞N/A	分段中性粒細胞>70% 淋巴細胞>45% 單核細胞>6% 嗜鹼性粒細胞>1% 嗜酸性粒細胞>3%
血小板計數	<100 × 10^3/	>500 × 10^3/

藥物誘導之肝損傷(DILI)

【0398】 經由以下分析研究DILI病例：

- 使用對數標度繪製治療期間丙胺酸胺基轉移酶(ALT)峰值與總膽紅素(TBL)峰值的分佈圖。在該圖中，針對每位患者，將TBL峰值乘以正常上限(ULN)相對於ALT峰值乘以ULN來繪製，其中TBL峰值及ALT峰值可能在或亦可能不在肝臟測試的同一天發生。該圖分為4個像限，垂直線對應於ALT的3x ULN，水平線對應於TBL的2x ULN。右上象限被稱為潛在的Hy's Law象限，包括潛在的DILI病例。
- 關於天冬胺酸胺基轉移酶(AST)繪製相似的圖。
- 藉由圖表提供所有患者肝功能測試(ALT、AST、鹼性磷酸酶[ALP]及

TBL)隨時間變化的各個患者概況，此等患者在治療期間的ALT峰值> 3x ULN且TBL峰值> 2x ULN。

- 提供以下之患者數量(%)：
  - ALT或AST >3x ULN；
  - ALT或AST >3x ULN且TBL >2x ULN；及
  - ALT或AST >3x ULN且TBL >2x ULN，且ALP < 2x ULN。

研究設計

【0399】 這是3b期，多中心，多國，前瞻性，隨機，雙盲，安慰劑對照，平行組研究。這亦是一個事件驅動之試驗，比較AMR101與安慰劑在上面列出的作為主要終點之複合終點方面的效果。安慰劑含有礦物油以模擬AMR101中二十碳五烯酸乙酯的顏色及稠度，並以與AMR101相同的膠囊填充體積及計數進行投與。當已裁決約967 (60%)及1290 (80%)個事件時，該研究藉由兩項計劃中的期中分析共計產生1612個功效終點事件。該研究包括已確定CVD之患者(CV風險類別1)及≥50歲且患有糖尿病以及至少一個另外的CVD風險因素但未確定CVD的患者(CV風險類別2)。隨機分組按心血管風險層、使用或不使用依替米貝、並按地理區域分層，該心血管風險層包括次要預防隊列(即CV風險類別1)或主要預防隊列(即CV風險類別2)，其中主要預防隊列以入組的30%為上限。研究設計的詳細資訊如圖1所示。

【0400】 樣品量的計算是基於恆定危害、隨時間推移之不對稱募集率且不考慮退出因素的假設。假定風險降低對應於HR為0.85(AMR101對安慰劑)。需要約1612個事件來檢測此HR，其中90%的能力具有2.5%之單側α-水平並進行兩次期中分析。該設計的操作特性與兩側alpha水平為0.05的相應組順序設計的操作特性相同。

【0401】 假設募集期為4.2年，其中第一年募集率為20%，第二年為40%，

第三年為20%，第四年為19%，及最後0.2年為剩餘的1%。除非研究因功效或安全性問題而提前終止，否則估計的最大研究持續時間為6.5年。還假定對照臂的一年事件發生率為5.2%(危險= 0.053)。在此等假設下，招募的患者人數為N = 7990。

【0402】 由於這是事件驅動的試驗，因此「樣品量」是事件數而不是患者數。事件發生的數量主要取決於三個因素：招募多少患者；合併組事件發生率；以及患者接受隨訪的時間長。由於難以預測合併事件發生率，因此申辦者在試驗進行過程中會監測事件發生率。如果合併事件發生率低於預期，則增加患者數、延長隨訪時間或平衡調整兩個因素對於獲得1612個事件的樣品量皆為必要的。

【0403】 在完成研究入組後，由於最後一位患者開始篩選之日與最後一位患者進行隨機分組之日之間的固有時滯，隨機分配的實際患者人數可能與目標人數(原始或修訂)有所不同。

研究完成

【0404】 研究的結束是該研究的隨訪期中最後一次訪問患者的時間。根據特定國家/地區的法規要求，IRB及IEC已收到有關研究結束的通知。

心血管試驗終點事件之標準化定義

【0405】 在該臨床試驗中評估患者時，使用以下定義：

【0406】 心血管死亡的定義：心血管死亡包括由急性心肌梗塞所致的死亡、猝死、因充血性心臟衰竭(CHF)所致的死亡、因中風所致的死亡、因心血管(CV)手術所致的死亡、因CV出血所致的死亡以及因其他心血管原因所致的死亡。

【0407】 由於急性心肌梗塞而導致的死亡：是指在MI後30天內藉由任何機制(例如心律不齊、CHF)在與MI的直接後果有關的死亡，例如進行性CHF或頑

固性心律不齊。在「休息」後發生的死亡事件(例如，CHF及無心律不齊期至少一周)應分類為CV或非CV死亡，且如果分類為CV死亡，則應歸因於直接原因，即使MI可能增加該事件的風險(例如，急性MI後許多月，心律不齊死亡的風險亦增加)。急性MI肌梗塞應藉由針對急性MI概述的診斷標準(請參見MI的定義)或藉由顯示近期MI或近期冠狀動脈血栓形成之屍體解剖發現在可能範圍內加以驗證。因治療MI之手術(經皮冠狀動脈介入治療(PCI)、冠狀動脈搭橋術(CABG))或治療因MI引起的併發症而導致的死亡亦應被視為由急性MI引起的死亡。因治療心肌缺血之選擇性冠狀動脈手術而導致的死亡(即慢性穩定型心絞痛)或因CV檢查/過程/手術直接後果而發生的因MI所致之死亡應被視為由CV手術引起的死亡。

【0408】 心源性猝死：是指未在急性MI後30天內意外發生的死亡，並且包括以下死亡：目擊死亡及瞬時死亡，無新的或惡化的症狀；在新的或惡化的心臟症狀發作後60分鐘內目擊死亡，除非症狀表明出現急性MI；目擊並歸因於確定的心律不齊的死亡(例如，在心電圖(ECG)記錄中捕獲，在監護儀中目擊或未目擊但在植入式心臟復律除顫器檢查中發現的死亡)；因心臟驟停復甦失敗後而死亡；因心臟驟停成功復甦後而死亡，且未查明非心臟病病因；及/或無其他死亡原因的非目擊死亡(應提供有關死亡前患者臨床狀況的資訊，如果有的話)

【0409】 心源性猝死的一般考慮因素：在發現死亡之前沒有特定死因的任何證據或資訊的情況下存活且臨床穩定12至24小時的受試者應被分類為「心源性猝死」。除「發現在家中死亡的患者」以外沒有其他資訊的死亡被歸類為「由於其他心血管原因導致的死亡」。(有關完整的詳細資訊，請參見以下不確定的死亡原因的定義)。

【0410】 由於充血性心臟衰竭而導致的死亡：是指與臨床上惡化的心臟衰竭症狀及/或跡象相關的死亡(有關完整的詳細資訊，請參見以下心臟衰竭事件的

定義)。因心臟衰竭而導致的死亡可能具有多種病因，包括單發或復發性心肌梗塞、缺血性或非缺血性心肌病、高血壓或瓣膜病。

【0411】 因中風導致的死亡：指中風後的死亡，它是中風的直接後果或中風的併發症。急性中風應藉由針對中風所概述之診斷標准在可能程度上進行驗證(有關完整的詳細資訊，請參見以下短暫性腦缺血發作及中風的定義)。

【0412】 由於心血管手術而導致的死亡：是指由心臟手術的直接併發症引起的死亡。

【0413】 由於心血管出血而導致的死亡：是指與出血有關的死亡，諸如非中風性顱內出血(有關完整的詳細資訊，請參見以下短暫性腦缺血發作及中風的定義)、非手術或非創傷性血管破裂(例如，主動脈瘤)或引起心臟壓塞的出血。

【0414】 由於其他心血管原因而導致的死亡：是指不包括在上述類別中的CV死亡(例如，肺栓塞或外周動脈疾病)。

【0415】 非心血管死亡的定義：非心血管死亡被定義為任何不被認為是由於心血管原因引起的死亡。以下是該試驗的非心血管死亡原因的建議清單。

- 非惡性、非心血管死亡：
- 肺部；
- 腎臟；
- 胃腸道；
- 肝膽；
- 胰臟；
- 感染(包括敗血症)
- 非感染性(例如，全身性發炎反應症候群(SIRS))；
- 既不是心血管出血亦不是中風的出血；
- 意外(例如人身事故或藥物過量)或創傷；

- 自殺；及/或
- 處方藥錯誤(例如，處方藥過量、使用不當藥物或藥物間相互作用)；及
- 不是中風或出血的神經系統過程。
- 惡性腫瘤：在以下情況下，惡性腫瘤被編碼為死亡原因：
- 死亡直接來自癌症；或
- 死亡是由癌症引起的併發疾病導致的；或
- 死亡是由於擔心與癌症相關聯之不良預後有關，撤回其他療法導致的；及
- 死亡由非癌症後果之疾病導致。

【0416】 癌症死亡可能源於隨機分組之前存在或隨後形成的癌症。區分這兩種情況可能是有幫助的(即先前的惡性腫瘤惡化；新的惡性腫瘤)。建議的分類包括以下器官系統；肺/喉、乳、白血病/淋巴瘤、上消化道、黑色素瘤、中樞神經系統、結腸/直腸、腎臟、膀胱、前列腺、其他/未指明或未知。

【0417】 未確定的死亡原因之定義：是指不歸因於上述心血管死亡類別之一或非心血管原因的死亡。無法對死亡原因進行分類通常是由於缺乏資訊(例如，唯一可用的資訊是「患者死亡」)或當沒有足夠的支持性資訊或詳細資訊來確定死亡原因時。在該試驗中，當死因不很明顯(例如，發現在家中死亡)時，假定死因是心血管起源，除非出現以下兩種情況之一：除死亡已發生以外，沒有關於死亡情況可用之資訊或數據；或有關死亡是心血管疾病還是非心血管疾病的現有數據存在衝突。

【0418】 心肌梗塞之定義：當在與心肌缺血一致的臨床情況下存在心肌壞死的證據時，使用術語心肌梗塞(MI)。通常，MI的診斷需要以下組合：心肌壞死的證據(心臟生物標誌物變化或死後病理發現)；以及來自臨床表現、心電圖變化或心肌或冠狀動脈成像結果的支持性資訊。

【0419】 應當考慮臨床、心電圖及心臟生物標誌物資訊的整體以確定是否發生MI。具體而言，心臟生物標誌物及心電圖資訊的時間及趨勢需要仔細分析。MI的判定還應考慮事件發生時的臨床環境。對於具有MI特徵但由於沒有生物標誌物或心電圖檢查結果而不能滿足嚴格定義的事件，可以對MI進行裁決。

【0420】 心肌梗塞的標準包括臨床表現、生物標誌物評價及ECG改變。

【0421】 臨床表現：該臨床表現與心肌缺血及梗塞的診斷一致。應考慮可能支持MI診斷的其他發現，因為許多病狀與心臟生物標誌物升高相關聯(例如，創傷、手術、起搏、消融、充血性心臟衰竭、肥厚性心肌病、肺栓塞、嚴重肺動脈高壓、中風或蛛網膜下腔出血、心肌浸潤性及發炎性疾病、藥物毒性、燒傷、重症、過度勞累及慢性腎臟疾病)。還可以從心肌成像及冠狀動脈成像中考慮支持性資訊。數據的整體可能有助於將急性MI與背景疾病過程區分開。

【0422】 生物標誌物評價：對於心臟生物標誌物，實驗室應報告參考上限(URL)。如果無法獲得進行檢測的相應實驗室的參考上限(URL)的99%，則應使用實驗室針對心肌壞死之URL。如果URL或心肌壞死URL的99%不可用，則應將特定實驗室的MI決策限制用作URL。實驗室還可以報告參考上限的99%及MI決策限制兩者。來自進行測試的實驗室的參考極限與在該測試之使用說明中製造商列出的參考極限相比較佳。CK-MB及肌鈣蛋白是較佳的，但是可以在不存在CK-MB及肌鈣蛋白的情況下使用CK。對於MI亞型，需要針對CK、CK-MB或肌鈣蛋白之不同生物標誌物升高。特定標準參考URL。在本研究中，患者可能會急診到非參與地點的醫院，規定使用單一生物標誌物或檢測方法是不切實際的，並且將當地可獲得的結果用作判斷的依據。由於不同類型的心肌梗塞(例如，圍手術期心肌梗塞與自發性心肌梗塞)的預後顯著性可能不同，因此考慮分別評估此等亞組患者的結果。

【0423】 ECG變化：ECG變化可用於支持或確認MI。支持性證據可能是

缺血性改變，而確認資訊可能是新的Q波。

【0424】 急性心肌缺血的標準(在不存在左心室肥大(LVH)及左束支傳導阻滯(LBBB)的情況下)包括：

- ST升高：兩個解剖學上連續的導線在J點處的新ST升高，其截止點為：男性≥0.2 mV(男性<40歲，大於0.25 mV)或女性在導線V2-V3中≥0.15 mV，及/或在其他導線中≥0.1 mV。
- ST壓降及T波在兩條連續導線中改變新的水平或向下傾斜的ST壓降≥0.05 mV；及/或兩個連續導線中新的T反轉≥0.1 mV。

【0425】 上面的ECG標准說明與心肌缺血相一致的模式。在生物標誌物異常的患者中，人們認識到較少的ECG異常可能代表缺血反應，並且可以在ECG異常發現的類別下被接受。

【0426】 病理學Q波之標準包括：導線V2-V3中的任何Q波≥0.02秒或導線V2及V3中的QS複合體；以連續導線分組(I、aVL、V6；V4-V6；II、III及aVL)中任意兩條導線在導線I、II、aVL、aVF或V4-V6中的Q波≥0.03秒且深度≥0.1 mV或QS複合體；在不存在傳導缺陷的情況下，V1-V2中的R波0.04 s及R/S比> 1，與相符的正T波。

【0427】 相同的標準用於補充導線V7-V9及Cabrera額平面導線分組。

【0428】 先前心肌梗塞的標準包括：如上所定義的病理性Q波；在不存在傳導缺陷的情況下，V1-V2中的R波≥0.04秒，及R/S≥1與相符的正T波。

【0429】 心肌梗塞亞型：在臨床研究中通常報告若干種MI亞型，且每種亞型定義如下：

1. 自發性MI：
   - 具有至少一個在URL上方之值的心臟生物標誌物的上升及/或下降以及至少以下中之一者的檢測：

- 與缺血一致的臨床表現；
- 急性心肌缺血的ECG證據；
- 新的病理性Q波；
- 新的存活心肌喪失或新的局部壁運動異常之成像證據；及/或
- 急性MI的屍檢證據

- 如果生物標誌物因先前的梗塞而升高，則自發性心肌梗塞定義為以下情況之一：
  - 與缺血一致的臨床表現；
  - 急性心肌缺血的ECG證據；
  - 新的病理性Q波；
  - 新的存活心肌喪失或新的局部壁運動異常之成像證據；及/或
  - 急性MI的屍檢證據；及
- 以下兩項：
  - 在疑似MI之前(例如，兩個樣品相隔3-6小時)，心臟生物標誌物的值正在下降的證據(注意：如果生物標誌物正在增加或未達到峰值，則通常不可能明確診斷為復發性MI)；及
  - 在初始表現時進行的測量與3-6小時後再採集的樣品之間，肌鈣蛋白或CK-MB的≥20%增加(且>URL)。

2. 經皮冠狀動脈介入治療相關的心肌梗塞：由以下任何標准定義。與PCI相關且在PCI之48小時內發生的MI，在基線值正常(≤URL的99%)的患者中，心臟生物標誌物的值升高至> 5 x URL的99%，或如果基線值升高且穩定或下降，則[心臟生物標誌物]值的升高≥20%。此分類還需要以下至少一項：

- 提示有心肌缺血的症狀(即，長時間缺血≥20分鐘)；
- ECG出現新的缺血性變化或新的LBBB；

- 血管造影術發現主要冠狀動脈或側支通暢性喪失或持續緩慢流動或無流動或栓塞；及/或
- 新的存活心肌喪失或新的局部壁運動異常之成像證據。

3. 冠狀動脈旁路移植相關性(CABG)心肌梗塞：由以下標准定義。不需要心臟缺血的症狀，並且以可以同時使用≥20%或≥50%進行分析的方式收集數據。

- CABG 48小時內的生物標誌物升高：
  - 肌鈣蛋白或CK-MB(較佳)> URL的10 x 99%；及
  - 沒有證據表明手術前心臟生物標誌物升高；或
  - 以下兩項為真：
    - 心臟生物標誌物結果增加≥50%；及
    - 有證據表明在疑似MI之前(例如，兩個樣品相隔3-6小時)，心臟生物標誌物的值正在下降；及
- 以下中之一者為真：
  - 新的病理性Q波持續30天；
  - 新的永久性非發生率相關LBBB；
  - 血管造影記錄的新移植物或天然冠狀動脈閉塞，手術室中的導致心肌喪失之其他併發症；或
  - 新的存活心肌喪失之成像證據。
- 急性MI的屍檢證據。

4. 沉默型心肌梗塞：是由以下定義：

- 沒有急性心肌梗塞的證據；及
- 以下判據中之一者：
  - 新的病理性Q波。如果沒有臨床症狀或心肌梗塞病史，建議使用確認性ECG。

- 在不存在非缺血性原因的情況下，活體心肌喪失區域變薄且無法收縮之成像證據；及/或
- 已癒合或正癒合MI的屍檢證據。

【0430】 在消逝的Q波的情況下，最後的ECG確定是否發生沉默型梗塞。

【0431】 心肌梗塞的子分類：通用的MI定義包括不同類型的MI的臨床分類，心電圖特徵以及藉由生物標誌物評估，下面分別提供每種的定義。

【0432】 不同類型的心肌梗塞的臨床分類包括以下：

- 類型1：由於原發性冠狀動脈事件(如斑塊侵蝕及/或破裂、裂痕或解剖)而與缺血相關的自發性心肌梗塞；
- 類型2：由於氧氣需求增加或供應減少(例如冠狀動脈痙攣、冠狀動脈栓塞、貧血、心律不齊、高血壓或低血壓)而繼發於缺血的心肌梗塞；
- 類型3：意料不到之心源性猝死，包括心臟驟停，通常伴有心肌缺血的症狀，可能伴有新的ST升高或新的LBBB，或者藉由血管造影術及/或屍檢發現冠狀動脈中有新鮮血栓的證據，但死亡發生在可以獲取血液樣品之前，或者在血液中出現心臟生物標誌物之前的時間；
- 類型4a：與經皮冠狀動脈介入治療(PCI)相關聯的心肌梗塞；
- 類型4b：藉由血管造影或屍檢證明與支架內血栓形成相關聯之心肌梗塞；
- 類型4c：藉由血管造影或屍檢證明與支架再狹窄相關聯之心肌梗塞；
- 類型5：與CABG相關聯之心肌梗塞。

【0433】 按心電圖特徵包括：

- ST-升高 MI (STEMI)。STEMI的額外類別包括：Q波、非Q波或未知波(無ECG或不可解釋之ECG)；
- 非ST-升高 MI (NSTEMI)。NSTEMI的額外類別可包括：Q波、非Q波

或未知(無ECG或不可解釋之ECG)；及

- 未知(無ECG或不可解釋之ECG)。

【0434】 被裁決為MI的所有事件被分類為STEMI、NSTEMI或未知；然而，人們公認，圍手術期(PCI或CABG)事件的很大比例可能具有缺失、不完整或無法解釋的ECG文檔。

【0435】 按生物標誌物升高(根據通用MI定義)：心臟生物標誌物升高的幅度可以計算為生物標誌物峰值除以99% URL的比率。可以為多種MI亞型提供生物標誌物升高。

【0436】 不穩定型心絞痛之住院的定義：需要住院之不穩定型心絞痛係定義為：

- 靜息或以加速模式出現的持續時間≥10分鐘的缺血性不適(心絞痛或被認為是等效的症狀)，頻繁發作與運動能力逐漸下降相關聯；
- 在最近出現症狀的24小時內提示計劃外的住院。住院定義為住院患者入院或急診訪問，導致至少停留24小時(如果無法提供入院/出院時間，則改一日)；及
- 以下之至少一者：
  - 靜息ECG出現新的或惡化的ST或T波變化(無混雜物，諸如LBBB或LVH)；
    - 暫時性ST升高(持續時間<20分鐘)：兩個解剖學上連續的導線在J點處的新ST升高，其截止點為：男性≥0.2 mV(男性<40歲，大於0.25 mV)或女性在導線V2-V3中≥0.15 mV，及/或在其他導線中≥0.1 mV
    - ST壓低及T波變化：在兩條連續的導線中新的水平或向下傾斜的ST壓降≥0.05 mV；及/或在兩條連續導線中新的T反轉≥0.1

mV。

- 明確的可誘導之心肌缺血的證據，表現為：
  - 早期積極的運動壓力測試，定義為ST升高或5次會面前≥2 mm的ST壓低；或以下至少一項：壓力超音波心動圖(可逆性壁運動異常)；心肌閃爍顯像(可逆灌注缺陷)；或MRI(藥理學壓力下的心肌灌注不足)。
- 在心外膜冠狀動脈中出現新的或惡化的≥70%病變及/或血栓的血管造影證據，其被認為是心肌缺血症狀/跡象的原因；及
- 對於假定的罪犯病變，需要進行冠狀動脈血運重建手術(PCI或CABG)。如果在計劃外的住院期間進行血運重建，或在不中斷家庭出院的情況下轉移到另一家機構後進行血運重建，則將滿足該標準；
  - 陰性心臟生物標誌物且無急性MI證據。

【0437】 一般考慮因素包括：

【0438】 對於缺血的藥物療法的升級，諸如靜脈內硝酸鹽或增加的β-受體阻斷劑的劑量，應被視為支持不穩定型心絞痛的診斷。然而，僅憑藥物治療進行的典型表現及入院治療，而沒有類別3中列出的任何額外發現，僅靠這一點不足以支持分類為因不穩定型心絞痛而住院。

【0439】 如果受試者被懷疑患有不穩定型心絞痛，且隨後的檢查顯示其非心臟或非缺血性病因，則不應將該事件記錄為因不穩定型心絞痛而住院。不應將符合心肌梗塞標準的潛在缺血事件裁決為不穩定型心絞痛。

【0440】 在不滿足不穩定型心絞痛之標準的患者中進行選擇性血運重建的計劃住院或重新住院不應被視為因不穩定型心絞痛而住院。例如：門診壓力測試陽性提示具有穩定勞累性心絞痛之患者進行冠狀動脈造影術及PCI的住院

不應被視為因不穩定型心絞痛而住院；或穩定化、出院並隨後因血運重建重新入院的符合不穩定型心絞痛標準的患者的重新住院不構成因不穩定型心絞痛而第二次住院。

【0441】 在發現偶然的冠狀動脈疾病的情況下進行選擇性導管插入術並且隨後進行冠狀動脈血運重建的患者不被視為滿足因不穩定型心絞痛而住院終點。

【0442】 短暫性腦缺血發作：短暫性腦缺血發作(TIA)定義為由局灶性腦、脊髓或視網膜缺血引起的神經功能障礙的短暫發作(<24小時)，無急性梗塞。

【0443】 中風：中風定義為由局灶性或整體性腦、脊髓或視網膜血管損傷引起的神經功能障礙的急性發作。

【0444】 缺血性中風：缺血性中風定義為由中樞神經系統組織梗塞引起的局灶性腦、脊髓或視網膜功能障礙的急性發作。出血可能是缺血性中風的結果。在這種情況下，中風是具有出血性轉化的缺血性中風，而不是出血性中風。

【0445】 出血性中風：出血性中風被定義為由非創傷性實質內、腦室內或蛛網膜下腔出血引起的局灶性或整體性腦或脊髓功能障礙的急性發作。然而，在T2加權MRI成像中發現的微出血，硬膜下及硬膜外出血不被視為出血性中風。

【0446】 未確定的中風：未確定的中風被定義為由出血或梗塞導致的假定的腦、脊髓或視網膜血管損傷引起的局灶性或整體性神經功能障礙的急性發作，但是其資訊不足以將其歸類為缺血性或出血性。

【0447】 中風失能：在所有情況下，通常在每次訪問時及事件發生後90天，均應使用可靠有效的量表來衡量中風失能。例如，下面表13中顯示的經改良的Rankin量表可用於解決此需求：

【0448】 表13.用於評估患者中風失能的Rankin標度

標度	失能
0	完全無症狀。
1	儘管有症狀，但沒有明顯失能；能夠執行所有日常職責及活動。
2	輕度失能，無法執行以前的所有活動，但能夠在沒有幫助的情況下照顧自己的事務。
3	中度失能；需要一些幫助，但能夠在沒有幫助的情況下行走。
4	中度嚴重失能，在沒有幫助的情況下不能行走，並且在沒有幫助的情況下無法滿足身體需要。
5	嚴重失能，臥床不起、大小便失禁並且需要不斷的護理及關注。
6	死亡

【0449】 額外考慮因素：可以觀察到沒有公認的神經功能障礙之血管中樞神經系統損傷的證據。實例包括微出血、沉默型梗塞及沉默型出血。硬膜下血腫是顱內出血事件，而不是中風。短暫性腦缺血發作及缺血性中風之間的區別是梗塞的存在。症狀持續是急性梗塞的可接受指標。

【0450】 心臟衰竭事件的定義：定義為滿足以下所有標準的事件：

- 患者入院時初步診斷為HF；
- 患者的住院時間延長至少24小時(如果無法獲得住院及出院時間，則為日曆日期的改變)；
- 患者展現因HF表現而記載的新的或惡化的症狀，包括以下至少一種：呼吸困難(勞累性呼吸困難、休息時呼吸困難、端坐呼吸、陣發性夜間呼吸困難)、運動耐力下降、疲勞或惡化的終末器官灌注或容量超負荷之其他症狀(必須由方案指定及描述)；
- 患者具有新的或惡化的HF之客觀證據，由以下組成：至少兩項身體檢查結果或一項身體檢查結果與至少一項實驗室標準，包括：
  - 體檢檢查結果被認為是由於心臟衰竭所致，包括新的或惡化：周圍水腫、腹脹或腹水增加(在不存在原發性肝病的情況下)、S_3奔馬律、認為與液體滯留有關之臨床上顯著或體重快速增加；或
  - 如果在表現的24小時內獲得新的或惡化的HF的實驗室證據，包

括：與心臟衰竭之失代償相符的B型利鈉肽(BNP)/ N端前BNP(NT-proBNP)濃度升高(諸如BNP> 500 pg/mL或NT-proBNP> 2,000 pg/mL)。對於具有長期升高之利鈉肽的患者，應注意在基線以上之顯著增加，肺充血的放射學證據或臨床上顯著升高的左或右側心室充盈壓或低心輸出量的非侵入性或侵入性診斷證據。例如，超音波心動圖檢查標準可包括：E/e'> 15或D佔主導地位的肺靜脈流入模式，胸膜下腔靜脈吸氣時收縮最小，或左心室流出道(LVOT)分鐘搏動距離減小(時間速度積分[TVI])或右心導管檢查顯示肺毛細血管楔壓(肺動脈阻塞壓力)≥18 mmHg、中心靜脈壓≥12 mmHg，或心臟指數<2.2 L/min/m^2。

- 患者接受專門針對HF之開始或加強治療，包括以下至少一項：口服利尿劑療法的顯著增強、靜脈內利尿劑、強心藥(inotrope)、血管擴張藥療法或機械或手術介入。機械或手術介入包括機械循環支持(例如，主動脈內球囊泵、心室輔助裝置)及/或機械液去除(例如，超濾、血液濾過、透析)。

【0451】 新的心臟衰竭/不需要住院的心臟衰竭：是定義為滿足以下所有條件之事件：對患者進行緊急計劃外的辦公室/實務或急診訪問，以初步診斷為HF，但未達到HF住院的標準；HF住院的所有體徵及症狀必須符合上述「心臟衰竭住院」中之定義；並且如上節所詳述，患者接受專門針對HF的開始或加強治療，但不包括口服利尿劑治療，這是不夠的。

介入心臟病學定義

【0452】 臨床定義：

【0453】 臨床驅動型靶病變血運重建：如果藉由定量冠狀動脈造影術(QCA)靶病變直徑狹窄> 50%，並且受試者患有臨床或功能性缺血，該缺血藉由

另一種天然冠狀動脈或旁路移植病灶無法解釋，則血運重建為臨床驅動型。臨床或功能性缺血包括以下任何一種：可能與靶血管有關的心絞痛病史；可能與目標血管有關的靜息(心電圖變化)或運動測試(或等效測試)期間缺血的客觀跡象；以及任何有創功能診斷測試(例如冠狀動脈血流儲備[CFR]或血流儲備分數[FFR])的異常結果。

【0454】 非靶病變及非靶病變的血運重建：分別未嘗試進行血運重建的病變或其中使用非研究裝置進行血運重建的病變。

【0455】 非靶血管及非靶血管的血運重建：分別未嘗試進行血運重建的血管或其中使用非研究裝置進行血運重建的血管。

【0456】 經皮冠狀動脈介入治療(PCI)狀態包括：

- 選擇性：該手術可在門診或以後的住院期間進行，而不會引起心肌梗塞(MI)或死亡之重大風險。對於穩定的住院中患者，該手術是在此住院期間進行的，以方便及易於安排，而不是因為患者的臨床情況要求出院前進行此手術。
- 急迫：由於嚴重擔心存在心肌缺血、MI及/或死亡的風險，因此手術應在住院期間及出院前進行。在要求進行心臟導管檢查時是門診病人或在急診室訪問的患者將根據其臨床表現而保證入院。
- 緊急：由於實質擔心持續進行的心肌缺血及/或MI可能導致死亡，因此應盡快進行該手術。「盡快」是指具有足夠敏銳度的患者，使得其可以取消安排的病例，以便在營業時間內立即在下一個可用的房間中進行此手術，或者在下班時間期間可以啟動值班團隊進行此手術。
- 搶救：該手術是不得已的方法。當PCI開始時(即，將第一根導絲或冠狀動脈內裝置引入冠狀動脈或旁路移植物以進行機械性血運重建的時間)或該病例開始前十分鐘內，患者處於心源性休克狀態，在該病例的

診斷部分期間，患者還接受胸部按壓或處於意想不到的循環支持下(例如，主動脈內球囊泵、體外機械氧合或心肺支持)。

【0457】 經皮冠狀動脈介入治療(PCI)：將血管成形術導絲、球囊或其他裝置(例如，支架、斑塊切除術導管、近距離放射治療遞送裝置或血栓切除術導管)放置在天然冠狀動脈或冠狀動脈旁路移植物中用於機械性冠狀動脈血運重建的目的。在使用血管內超音波、CFR或FFR評估冠狀動脈病變的嚴重性時，插入導絲不視為PCI。

【0458】 外周血管介入的定義：

【0459】 外周血管介入的定義：外周血管介入是基於導管的或開放性外科手術，其被設計為改善外周動脈或靜脈血流或以其他方式修改或修正血管導管。手術可包括但不限於球囊血管成形術、支架置入、血栓切除術、栓塞切除術、旋磨術、解剖修復、排除動脈瘤、透析導管的治療、各種裝置的放置、血管內溶栓或其他藥物治療以及開放性手術旁路或修正。通常，藉由將導絲插入外周動脈或靜脈來表示進行經皮外周血管介入的意圖。應指定並記錄目標血管及血運重建程序的類型(例如，手術旁路、血栓切除術、動脈內膜切除術、經皮血管成形術、支架放置、血栓栓子切除術及溶栓)。為簡單起見，該定義適用於顱外頸動脈及其他非心臟動脈及靜脈，並且不包括顱內血管及淋巴管。

【0460】 手術狀態包括：

- 非選擇性：非選擇性手術包括緊急手術及急迫手術。非選擇性手術是無延遲執行的手術，因為臨床上的共識為該手術應立即發生。非選擇性手術意味著患者一定程度的不穩定、醫療狀況的急迫性或威脅性病變的不穩定。
  - 緊急：由於醫療狀況的急性質(例如，急性肢體缺血、急性主動脈夾層)，以及因治療延遲而增加的發病率或死亡率，因此應立即執

行此手術。

- ○ 急迫：急迫手術不是緊急手術，而是需要及時(≤24小時)進行的手術(例如，在急性肢體缺血的初始治療後已經穩定的患者，並且臨床共識是：確定的手術應在接下來的24小時內進行。

- 選擇性：選擇性手術是針對疾病穩定或沒有急症及/或與計劃的手術相關聯之發病率或死亡率增加的患者而計劃並執行的手術。

【0461】 任何血運重建手術的定義：任何血運重建包括為治療缺血或預防重大缺血事件而進行的任何動脈血管介入，包括冠狀動脈、外周動脈或頸動脈的經皮或外科手術介入。不包括動脈瘤修復、解剖修復、動靜脈瘺或移植物放置或修復、或高血壓或腎功能不全的腎動脈介入。

【0462】 需住院之心律不齊的定義：一種心律不齊，其導致在上次發作終止期間或24小時內住院(≥24小時)以進行治療或需要繼續住院以進行治療，包括以下任何一項：

- 房性心律不齊——心房纖顫、房撲、室上性心動過速，其需要心臟復律，藥物治療或持續超過1分鐘；
- 室性心律不齊——需要心律轉換及/或靜脈內抗心律不齊的室性心動過速或室顫；及/或
- 心律不齊——高程度房室傳導阻滯(定義為三度房室傳導阻滯或二度房室傳導阻滯)，交界或心室逃逸節律或嚴重的竇性心動過緩(通常心率<30 bpm)。心動過緩必須需要臨時性或永久性起搏。

【0463】 心臟驟停(心源性猝死)的定義：由於心臟機械活動的停止而導致的突然的，意想不到的死亡，這藉由假定心臟病因之不存在可檢測到之脈搏、無反應及呼吸暫停(或呼吸、喘息)來證實。根據可獲得的資訊(包括醫院記錄及屍檢數據)，如果有可能，驟停可能是心臟驟停(即與心臟病有關)。心臟驟停可

進一步亞分類為：目擊，新的症狀發作後60分鐘內發生，無明顯原因(心血管除外)；或無目擊，在不存在其他先前的非心血管死亡原因的情況下，在被觀察到存活的24小時內；

【0464】 必須不存在心臟驟停的非心臟原因，諸如藥物過量、自殺、溺水、缺氧、放血、腦血管意外、蛛網膜下腔出血或外傷。

【0465】 復甦性心臟驟停之定義：復甦性心臟驟停在有以下兩者恢復時存在：有組織的電活動及有組織的機械活動，導致自發性循環的恢復(定義為在開始復甦努力後的任何時間記錄的可測量的脈搏及血壓的存在)。

【0466】 代謝症候群的診斷標準：代謝症候群的診斷需要使用以下標準的以下五個特定成分中的三個的存在，其截止點的參數如表1所定義及以下所列，並且腰圍截止點進一步由表14指導。

- 所有女性以及亞洲、西班牙裔或拉丁裔男性的腰圍≥35英寸(88 cm)，所有其他男性的腰圍≥40英寸(102 cm)；
- 升高之TG (TG≥150mg/dL)；
- 降低的HDL-C(如果是男性，則HDL-C <40 mg/dL；如果是女性，則HDL-C <50 mg/dL)；
- 血壓升高(收縮壓≥130 mmHg及/或舒張壓≥85 mmHg，或有高血壓病史的抗高血壓治療；及
- 空腹血糖升高(空腹血糖≥100 mg/dL，或藥物治療可導致血糖升高)。

【0467】 表14.按組織及群體之針對腹部肥胖症之當前推薦的腰圍閾值。

組織	**群體 (參考)**	**腰圍閾值**	
		男(cm)	**女(cm)**
IDF (4)	高加索人種	≥94	≥80
WHO (7)	高加索人	≥94 (增加風險)	≥80
		≥102 (還更高風險)	≥88
AHA/NHLBI (ATP III)*	US	≥102	≥88
加拿大健康署	加拿大	≥102	≥88
歐洲心血管學會	歐洲	≥102	≥88
IDF	亞洲 (包括日本)	≥90	≥80
WHO	亞洲	≥90	≥80
日本肥胖協會	日本	≥85	≥90
協作任務小組	中國	≥85	≥80
IDF	中東，地中海居民	≥94	≥80
IDF	撒哈拉以南的非洲	≥94	≥80
IDF	中美洲及南美洲的少數民族	≥90	≥80

IDF =國際糖尿病聯合會；WHO =世界衛生組織；AHA/NHLBI(ATP III)=美國心臟協會/美國國家心肺血液研究所成人治療小組III；
*最新的AHA/NHLBI關於代謝症候群之指南認識到，男性腰圍閾值≥94 cm，女性腰圍閾值≥80 cm時，心血管疾病及糖尿病的風險增加，並將其確定為胰島素抵抗增強的個人或群體的可選切入點。

【0468】 統計分析

【0469】 在該事件驅動型試驗中，據估計，約1612個經裁決之主要終點事件是必需的以提供90%的能量來檢測AMR101組中之主要複合終點風險比安慰劑組降低15%。這導致估計的樣品量為約7990名患者，以達到主要終點之數量。主要功效分析基於從隨機分組至主要複合終點任何組分首次發生的時間。如果投與AMR101引起之主要終點之相對風險降低顯著(最終兩側α水平= 0.0437；由考慮到兩個方案預先指定之期中功效分析之後，使用Lan-DeMets α支出函數產生的O'Brien-Fleming邊界確定)，以分層的方式，關鍵次要終點及其他預先指定之次要終點將在相同的最終α水平0.0437下進行檢驗。所有主要功效分析均遵循意向治療原則。使用Cox比例風險模型(以治療為協變量)生成HR及95% CI，並按心

血管疾病風險類別、地理區域及依替米貝之使用進行分層。Kaplan-Meier分析報告對數秩P值，並按三個隨機分組因素進行分層，以評價兩個治療組中事件的發生時間。

【0470】 **結果**

【0471】 受試者處置：圖2描述按治療組劃分的受試者處置。總共篩選19,212名患者，其中8,179名患者(43%)進行隨機分組。在數據庫鎖定時，生命狀態可用率高達99.8%；152名(1.9%)患者未完成最終研究訪問，而578名(7.1%)患者撤回同意書。人口統計學及基線疾病特徵：在接受隨機分組的患者中，70.7%的患者是基於次要預防(即具有確定之心血管疾病之患者)，而29.3%的患者是基於主要預防(即，患有糖尿病及至少一個額外風險因素之患者)。中位年齡為64歲，女性佔28.8%，來自美國的佔38.5%。基線時，LDL-膽固醇中值為75.0 mg/dL，HDL-膽固醇中值為40.0 mg/dL，甘油三酸酯中值為216.0 mg/dL。患者的基線特徵在下表16中提供。

【0472】 表16.ITT群體的人口統計學及隨機分組分層資訊

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)
年齡 (歲數)，中值 (Q1-Q3)	64.0 (57.0 - 69.0)	64.0 (57.0 - 69.0)
女性，(n %)	1162 (28.4%)	1195 (29.2%)
非白人，(n %)	398 (9.7%)	401 (9.8%)
年齡 ≥65歲，n (%)	1857 (45.4%)	1906 (46.6%)
男性，n (%)	2927 (71.6%)	2895 (70.8%)
白種人，n (%)[1]	3691 (90.3%)	3688 (90.2%)
BMI (kg/m^2)，中值(Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.5)	30.8 (27.9 - 34.7)
BMI ≥30 (kg/M^2)，n (%)	2331 (57.0%)	2362 (57.8%)
地理區域，n (%)		
西方[2]	2906 (71.1%)	2905 (71.0%)
東歐[3]	1053 (25.8%)	1053 (25.7%)
亞太地區[4]	130 (3.2%)	132 (3.2%)
CV風險類別，n (%)		
次要預防	2892 (70.7%)	2893 (70.7%)

主要預防	1197 (29.3%)	1197 (29.3%)
依替米貝之使用，n (%)	262 (6.4%)	262 (6.4%)
他汀強度，n (%)		
低	254 (6.2%)	267 (6.5%)
中等	2533 (61.9%)	2575 (63.0%)
高	1290 (31.5%)	1226 (30.0%)
缺失	12 (0.3%)	22 (0.5%)
糖尿病，n (%)		
I型糖尿病	27 (0.7%)	30 (0.7%)
II型糖尿病	2367 (57.9%)	2363 (57.8%)
基線時無糖尿病	1695 (41.5%)	1694 (41.4%)
數據缺失	0	3 (0.1%)
hsCRP (mg/L)，中值(Q1-Q3)	2.2 (1.1 - 4.5)	2.1 (1.1 - 4.5)
甘油三酸酯(mg/dL)，中值(Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)
HDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	40.0 (34.5 - 46.0)	40.0 (35.0 - 46.0)
LDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	74.0(61.5-88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)
甘油三酸酯類別		
<150 mg/dL	412 (10.1%)	429 (10.5%)
150至< 200 mg/dL	1193 (29.2%)	1191 (29.1%)
≥ 200 mg/dL	2481 (60.7%)	2469 (60.4%)
甘油三酸酯 ≥ 200 mg/dL且HDL-C ≤ 35 mg/dL	823 (20.1%)	794 (19.4%)
EPA (μg/mL)，中值(Q1-Q3)	26.1 (17.1 - 40.1)	26.1 (17.1 - 39.9)

通常，將基線值定義為在隨機分組之前獲得的最後一個非缺失測量值。使用經由製備型超速離心獲得的基線LDL-C值，除非該值缺失。如果LDL-C製備性超速離心值缺失，則使用另一個LDL-C值，並優先考慮從LDL-C直接測量獲得的值，然後是藉由Friedewald計算得出的LDL-C(僅適用於TG < 400 mg/dL的患者)，最後使用由約翰·霍普金斯大學研究者公開之計算得出的LDL-C.22。在訪問1及訪問1.1時，如果同一次訪問TG> 400 mg/dL，則使用直接LDL-C。在所有其餘訪問時，如果同一次訪問TG> 400 mg/dL，則藉由直接LDL-C或藉由製備性超速離心法測量LDL-C。對於所有其他脂質及脂蛋白標誌物參數，只要有可能，就將基線作為訪問2(第0天)值及先前的訪問1(或訪問1.1)值的算術平均值。如果此等值中只有一個可用，則將單個可用值用作基線。組間差異(p <0.05)的唯一顯著基線是LDL-C (p = 0.03)。

[1]由研究者報告的種族。

[2]西方地區包括澳大利亞、加拿大、荷蘭、新西蘭、美國及南非。

[3]東歐地區包括波蘭、羅馬尼亞、俄羅斯聯邦及烏克蘭。

[4]亞太地區包括印度。

【0473】 中值試驗隨訪持續時間為4.9年，其中最大6.2年。AMR101組中

甘油三酸酯自基線至一年的中位變化為-18.3%(-39.0 mg/dL)，安慰劑組為+ 2.2% (4.5 mg/dL)；AMR101組的基線減少中值(藉由使用Hodges-Lehmann方法估計)比安慰劑組增加19.7% (44.5 mg/dL [0.50 mmol/L]之更大減少；P <0.001) 。ADL101組中LDL膽固醇含量自基線的中值變化是增加3.1% (2.0 mg/dL [0.05 mmol/L])，而安慰劑組是增加10.2% (7.0 mg/dL [0.18 mmol/L])——與安慰劑相比，AMR101增加低6.6% (5.0 mg/dL [0.13 mmol/L])。

【0474】 主要複合終點之分析：

【0475】 共有1606例經裁決之主要終點第一事件。圖3A顯示AMR101及安慰劑組中首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛的時間之主要功效終點之Kaplan-Meier事件曲線，其中插圖顯示擴展的y軸上的數據。所有患者均包括在分析中，並且將經歷一種以上終點事件的患者計數為每種事件類型中首次發生的患者。如圖3A所示，在中位隨訪4.9年內，主要終點發生在17.2%之AMR101患者中，與22.0%之安慰劑患者(HR，0.75；95% CI，0.68-0.83；P <0.001)，絕對風險降低(AAR)為4.8% (95% CI，3.1-6.5%)及需要治療數(NNT)為21(95% CI，15-33)。同樣，圖3B顯示隨時間之主要複合終點累積發生率的Kaplan-Meier估計值。顯著地，圖3B指示，歷時5年過程，主要複合終點之相對風險降低25%。

【0476】 圖4列出作為每個個別終點之首次事件發生時間分析的主要終點之各個組分。在圖4中首先顯示的是主要複合終點事件(首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛的時間)的HR及95% CI。在圖4下分別顯示每種類型的個別主要終點組分事件首次發生之時間的HR及95% CI，無論是否對主要複合終點事件有所貢獻。

【0477】 關鍵次要終點之分析：

【0478】 圖5A顯示AMR101及安慰劑組中首次發生心血管死亡、非致命性

心肌梗塞或非致命性中風的時間之關鍵次要功效終點之Kaplan-Meier事件曲線，其中插圖顯示擴展的y軸上的數據。所有患者均包括在分析中，並且將經歷一種以上終點事件的患者計數為每種事件類型中首次發生的患者。如圖5A所示，在中位隨訪4.9年內，關鍵次要功效終點發生在11.2%之AMR101患者中，相對14.8%之安慰劑患者(HR，0.74，95% CI 0.65-0.83，P<0.001)，絕對風險降低為3.6% (95% CI，2.1-5.0%)及需要治療數為28(95% CI，20-47)。同樣，圖5B顯示隨時間之關鍵次要複合終點累積發生率的Kaplan-Meier估計值。顯著地，圖5B指示，歷時5年過程，關鍵次要複合終點之相對風險降低26%。

【0479】 預先指定之亞組的分析

【0480】 在圖6及7中顯示在選定的預先指定之亞組中的主要功效結果，以及對於來自AMR101及安慰劑組中選定的預先指定之亞組的首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛之時間的主要功效終點，相應之HR及95% CI。在圖8及9中顯示在選定的預先指定之亞組中的關鍵次要功效結果，以及對於來自AMR101及安慰劑組中選定的預先指定之亞組的首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛之時間的關鍵次要功效終點，相應之HR及95% CI。重要的是，圖6-9表明受試者之基線甘油三酸酯含量(例如≥150 vs. <150 mg/dL或≥200或<200 mg/dL)對主要或關鍵次要功效終點沒有影響。

【0481】 藉由圖10A及10B的組合進一步證實該結論，圖10A及10B的組合顯示，在一年時達到高於或低於150 mg/dL的治療中甘油三酸酯含量不影響AMR101相對於安慰劑的功效。特別是，圖10A及10B顯示按1年時達成之甘油三酸酯含量(例如，高於或低於150 mg/dL)的主要及關鍵次要終點(例如，已接受AMR101之1年後甘油三酸酯含量高於或低於150 mg/dL的患者)。圖10A是在第1年時AMR101治療組中具有達成之甘油三酸酯含量的患者以及安慰劑組之首次

發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛之時間之主要終點之Kaplan-Meier曲線。相反地，圖10B是在第1年時AMR101治療組中具有達成之甘油三酸酯含量的患者以及安慰劑組之首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風之時間之關鍵次要終點的Kaplan-Meier事件曲線。重要的是，圖10A及10B表明，無論受試者在第1年時的甘油三酸酯含量如何，受試者首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛的時間均有統計學上顯著減少。就主要或關鍵次要功效終點而言，隨機分組後第1年時達到150 mg/dL或更高或低於150 mg/dL的甘油三酸酯含量亦對AMR101與安慰劑相比的功效沒有影響。在事後分析中，根據接受安慰劑的患者在1年時LDL膽固醇含量升高還是LDL膽固醇含量沒有改變或降低，AMR101的益處與安慰劑相比在主要終點方面沒有觀察到實質性差異。

【0482】 圖11描繪終點之預先指定之分層測試；除因任何原因導致之死亡的最後一個分層次要終點(亦稱為總死亡率)以外，AMR101顯著降低所有其他個別及複合缺血終點，包括心血管死亡(4.3%對5.2%；HR，0.80；95% CI，0.66-0.98；P = 0.03)。AMR101組及安慰劑組的總死亡率分別為6.7%對7.6% (HR，0.87；95% CI，0.74-1.02；P = 0.09)。對於圖11中之每個預先指定的終點，每天4克二十碳五烯酸乙酯提供以下RRR：對於主要複合終點，為25%；對於次要複合終點，為26%；對於心血管死亡或非致命性心肌梗塞的複合，為25%；對於致命或非致命性心肌梗塞，為31%；對於急迫或緊急血運重建，為35%；對於心血管死亡，為20%；對於因不穩定型心絞痛而住院，為32%；對於致命或非致命性中風，為28%；在總死亡率、非致命性心肌梗塞或非致命性中風之複合，為23%降低及最後，總死亡率為13%降低。

【0483】 選定的三級結果之結果顯示在表17中。三級終點，經裁決之心源

性猝死為2.1%對1.5%(HR，0.69；95% CI，0.50-0.96)。

【0484】 表17.選定的預先指定之三級終點

三級終點	二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)	安慰劑 n/N (%)	HR (95% CI)
基線時患有糖尿病之患者的主要終點	433/2394 (18.1%)	536/2393 (22.4%)	0.77 (0.68, 0.87)
新的心臟衰竭	169/4089 (4.1%)	176/4090 (4.3%)	0.95 (0.77, 1.17)
需要住院之新的心臟衰竭	141/4089 (3.4%)	144/4090 (3.5%)	0.97 (0.77, 1.22)
短暫性腦缺血發作	64/4089 (1.6%)	48/4090 (1.2%)	1.32 (0.91, 1.92)
因PVD之截肢術	22/4089 (0.5%)	21/4090 (0.5%)	1.04 (0.57, 1.89)
頸動脈血運重建	31/4089 (0.8%)	26/4090 (0.6%)	1.18 (0.70, 1.98)
冠狀動脈血運重建	376/4089 (9.2%)	544/4090 (13.3%)	0.66 (0.58, 0.76)
緊急血運重建	41/4089 (1.0%)	65/4090 (1.6%)	0.62 (0.42, 0.92)
急迫血運重建	181/4089 (4.4%)	268/4090 (6.6%)	0.66 (0.54, 0.79)
選擇性血運重建	194/4089 (4.7%)	278/4090 (6.8%)	0.68 (0.57, 0.82)
搶救型血運重建	0/4089 (0.0%)	2/4090 (0.0%)	0.00 (0.00, -)
需要住院≥24小時的心律不齊	188/4089 (4.6%)	154/4090 (3.8%)	1.21 (0.97, 1.49)
心臟驟停	22/4089 (0.5%)	42/4090 (1.0%)	0.52 (0.31, 0.86)
心源性猝死	61/4089 (1.5%)	87/4090 (2.1%)	0.69 (0.50, 0.96)
缺血性中風	80/4089 (2.0%)	122/4090 (3.0%)	0.64 (0.49, 0.85)
出血性中風	13/4089 (0.3%)	10/4090 (0.2%)	1.28 (0.56, 2.93)
新發糖尿病[1]	65/1695 (3.8%)	63/1697 (3.7%)	1.04 (0.73, 1.47)

[1]基線時患有糖尿病的患者不包括在該終點分析中。

【0485】 額外生物標誌物自基線的分析：

【0486】 表18顯示至第1年對額外生物標誌物的影響。

【0487】 表18.自基線至第1年對生物標誌物之影響

生物標誌物	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) 中值 基線	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) 中值 第1年	安慰劑 (N=4090) 中值 基線	安慰劑 (N=4090) 中值 第1年	中值組間差異 第1年時 自基線之絕對變化	中值組間差異 第1年時 自基線之變化%	中值組間差異 第1年時 變化% P-值
甘油三酸酯 (mg/dL)	216.5	175.0	216.0	221.0	-44.5	-19.7	<0.0001
非-HDL-C (mg/dL)	118.0	113.0	118.5	130.0	-15.5	-13.1	<0.0001
LDL-C (mg/dL)	74.5	77.0	76.0	84.0	-5.0	-6.6	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	40.0	39.0	40.0	42.0	-2.5	-6.3	<0.0001
Apo B (mg/dL)	82.0	80.0	83.0	89.0	-8.0	-9.7	<0.0001
hsCRP (mg/L)	2.2	1.8	2.1	2.8	-0.9	-39.9	<0.0001
EPA (μg/mL)	26.1	144.0	26.1	23.3	114.9	358.8	<0.0001

【0488】 表19顯示對ITT群體之脂質、脂蛋白及發炎標誌物隨時間的影響。

【0489】 表19.ITT群體之脂質、脂蛋白及發炎標誌物隨時間之資料

生物標誌物	訪問	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) 觀測值中值	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) 自基線之絕對變化中值	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) 自基線之變化%中值	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) 變化%中值的P-值[1]	安慰劑 (N=4090) 觀測值中值	安慰劑 (N=4090) 自基線之絕對變化中值	安慰劑 (N=4090) 自基線之變化%中值	安慰劑 (N=4090) 變化%中值的P-值[1]	組間差異 自基線之絕對變化中值[2]	組間差異 自基線之變化%中值[2]	組間差異 變化%中值的P值[3]
甘油三酸酯 (mg/dL)	基線	216.5				216.0						
	第 4 個月	177.0	-37.5	-18.6	<0.001	221.0	5.5	2.7	<0.001	-45.5	-20.1	<0.001
	第1年	175.0	-39.0	-18.3	<0.001	221.0	4.5	2.2	<0.001	-44.5	-19.7	<0.001
	第2年	173.0	-38.5	-18.9	<0.001	220.0	4.3	2.1	<0.001	-43.8	-19.7	<0.001
	第3年	167.0	-44.0	-21.7	<0.001	212.0	1.0	0.4	<0.001	-45.5	-20.3	<0.001
	第4年	163.0	-42.5	-21.7	<0.001	200.0	-7.0	-3.7	>0.99	-38.0	-17.4	<0.001
	第5年	158.0	-38.0	-20.0	<0.001	193.0	-3.0	-1.5	0.23	-33.5	-16.7	<0.001
	最後一次訪問	170.0	-45.0	-21.6	<0.001	202.0	-13.0	-6.5	<0.001	-32.0	-14.1	<0.001
非-HDL-C (mg/dL)	基線	118.0				118.5						
	第 4 個月	113.0	-4.5	-4.0	<0.001	128.0	9.5	8.2	<0.001	-14.3	-12.2	<0.001
	第1年	113.0	-4.0	-3.6	<0.001	130.0	12.0	10.4	<0.001	-15.5	-13.1	<0.001
	第2年	113.0	-3.5	-3.1	0.002	129.0	11.5	9.8	<0.001	-14.5	-12.5	<0.001
	第3年	112.0	-4.8	-4.2	<0.001	128.0	10.5	9.2	<0.001	-14.5	-12.4	<0.001
	第4年	110.5	-5.0	-4.2	<0.001	126.0	9.5	8.1	<0.001	-14.0	-12.0	<0.001
	第5年	109.0	-5.0	-4.4	0.004	123.0	7.0	6.1	<0.001	-11.0	-9.9	<0.001
	最後一次訪問	112.0	-5.0	-4.4	<0.001	124.0	6.0	5.1	<0.001	-10.0	-8.6	<0.001
導出之 LDL-C (mg/dL)[4]	基線	74.0				76.0						
	第1年	77.0	2.0	3.1	<0.001	84.0	7.0	10.2	<0.001	-5.0	-6.6	<0.001
	最後一次訪問	77.0	2.0	3.1	<0.001	84.0	7.0	10.2	<0.001	-5.0	-6.6	<0.001
LDL-C	基線	85.8				86.7						

Hopkins (mg/dL)	第 4 個月		83.6	-1.6	-2.0	0.01		93.7	7.3	8.7	<0.001		-8.7	-10.3	<0.001
	第1年		85.3	-1.1	-1.2	0.06		95.8	9.3	10.9	<0.001		-9.6	-11.4	<0.001
	第2年		85.5	-0.1	-0.2	<0.001		96.1	9.5	11.4	<0.001		-9.4	-11.1	<0.001
	第3年		84.6	-1.0	-1.2	0.01		95.7	9.0	10.5	<0.001		-8.7	-10.4	<0.001
	第4年		83.6	-0.5	-0.6	0.07		94.7	8.8	10.1	<0.001		-8.9	-10.6	<0.001
	第5年		82.2	-0.8	-0.7	0.23		91.6	6.2	6.9	<0.001		-6.6	-8.0	<0.001
	最後一次訪問		84.0	-1.0	-1.2	0.14		92.1	5.7	6.5	<0.001		-6.2	-7.4	<0.001
HDL-C (mg/dL)	基線		40.0					40.0							
	第 4 個月		39.0	-1.0	-2.8	<0.001		42.0	2.0	4.7	<0.001		-3.0	-7.2	<0.001
	第1年		39.0	-1.0	-2.6	<0.001		42.0	1.5	3.8	<0.001		-2.5	-6.3	<0.001
	第2年		40.0	0.0	0.0	0.21		42.0	1.5	4.2	<0.001		-2.0	-4.6	<0.001
	第3年		40.0	0.0	0.0	0.006		42.0	1.5	4.0	<0.001		-1.5	-3.8	<0.001
	第4年		40.5	0.5	1.0	<0.001		43.0	2.0	4.8	<0.001		-1.5	-3.9	<0.001
	第5年		41.0	0.0	0.0	0.02		43.0	1.5	3.0	<0.001		-1.5	-3.0	<0.001
	最後一次訪問		41.0	1.0	2.5	<0.001		42.0	2.0	5.7	<0.001		-1.0	-3.0	<0.001
Apo B (mg/dL)	基線		82.0					83.0							
	第2年		80.0	-2.0	-2.5	0.05		89.0	6.0	7.8	<0.001		-8.0	-9.7	<0.001
	最後一次訪問		80.0	-2.0	-2.5	0.06		86.0	4.0	4.5	<0.001		-5.0	-6.7	<0.001
hsCRP (mg/L)	基線		2.2					2.1							
	第2年		1.8	-0.2	-13.9	0.04		2.8	0.5	32.3	<0.001		-0.9	-39.9	<0.001
	最後一次訪問		1.8	-0.2	-12.6	0.75		2.8	0.4	29.9	<0.001		-0.8	-37.6	<0.001
Log hsCRP (mg/L)	基線		0.8					0.8							
	第2年		0.6	-0.1	-21.8	<.0001		1.0	0.3	0.0	0.9203		-0.4	-22.5	<.0001
	最後一次訪問		0.6	-0.1	-23.1	<.0001		1.0	0.3	-4.0	0.0481		-0.4	-21.2	<.0001
EPA (µg/mL)[5]	基線		26.1					26.1							
	第1年		144.0	112.6	393.5	<0.001		23.3	-2.9	-12.8	<0.001		114.9	358.8	<0.001

安全性結果

【0490】 本研究的結果表明，如以下表20及表21所示，在該研究之安全性群體中未觀察到新的或出乎意料的重要不利影響。此等結論與獨立DMC審查結論以及季度安全性審查結論一致。

【0491】 表20.安全性群體之治療緊急不良事件之概觀

	AMR101 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	p-值[1]
具有至少一例TEAE之受試者[2]，n(%)	3343 (81.8%)	3326 (81.3%)	0.63
嚴重TEAE	1252 (30.6%)	1254 (30.7%)	0.98
導致退出研究藥物之TEAE [3]	321 (7.9%)	335 (8.2%)	0.60
導致退出研究藥物之嚴重TEAE [3]	88 (2.2%)	88 (2.2%)	1.00
導致死亡之嚴重TEAE [4]	94 (2.3%)	102 (2.5%)	0.61

註釋：治療緊急不良事件(TEAE)是定義為在分配研究藥物之日或之後以及完成或退出研究後30天內首次發生或嚴重程度惡化的事件。百分比是基於安全性群體中隨機分配到每個治療組的患者人數(N)。被陽性地裁決為臨床終點的事件不包括在內。

[1]P值來自Fisher精確檢驗。

[2]所有不良事件均使用《用於監管活動之醫學詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA 20.1版)進行編碼。

[3]退出研究藥物之患者不包括停用藥物在研究中(ODIS) 30天或更長時間並重新開始研究藥物的患者。

[4]按系統器官分類，導致死亡的最常見的嚴重TEAE是腫瘤(1.1%)；感染及侵染(0.4%)；呼吸系統、胸部及縱隔病症(0.2%)；心臟病症(0.2%)；及血管病症(0.1%)。除心臟病症外，跨所有治療組按系統器官分類導致死亡的嚴重TEAE無統計學上顯著性，心臟病症發生在3例(0.1%)的VASCEPA®患者及15例(0.4%)的安慰劑患者中(p = 0.008)。

【0492】 表21.按首選項的嚴重出血治療緊急不良事件。

首選項	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	p-值[1]
出血相關病症	111 (2.7%)	85 (2.1%)	0.06
胃腸道出血	62 (1.5%)	47 (1.1%)	0.15
中樞神經系統出血	14 (0.3%)	10 (0.2%)	0.42
其他出血	41 (1.0%)	30 (0.7%)	0.19

註釋：治療緊急不良事件(TEAE)是定義為在分配研究藥物之日或之後以及完成或退出研究後30天內首次發生或嚴重程度惡化的事件。百分比是基於安全性群體中隨機分配到每個治療組的受試者人數(N)。被陽性地裁決為臨床終點的事件不包括在內。
所有不良事件均使用《用於監管活動之醫學詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA 20.1版)進行編碼。
[1] Fisher精確檢驗。

【0493】 表22報導發生率≥5%的不良事件。與安慰劑相比，AMR101與顯著較高的心房纖顫發生率(5.3%對3.9%)及周圍水腫發生率(6.5%對5%)相關聯，但腹瀉(9%對11.1%)，貧血(4.7%對5.8%)及胃腸道不良事件(33.0%比35.1%)發生率較低。預先指定之經裁決之心臟衰竭三級終點中沒有顯著差異(4.1%對4.3%)。AMR101組比安慰劑組更常見預先指定之經裁決之需要住院的心房纖顫或撲動的三級終點(3.1%對2.1%；P = 0.004)。

【0494】 表22.安全性群體之按首選項劃分之在任一治療組中具有最頻繁治療緊急不良事件(≥5%)的患者數(%)

首選項	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	P-值 [1]
痢疾	367 (9.0%)	453 (11.1%)	0.002
背痛	335 (8.2%)	309 (7.6%)	0.29
高血壓	320 (7.8%)	344 (8.4%)	0.35
鼻咽炎	314 (7.7%)	300 (7.3%)	0.56
關節痛	313 (7.7%)	310 (7.6%)	0.90
上呼吸道感染	312 (7.6%)	320 (7.8%)	0.77
支氣管炎	306 (7.5%)	300 (7.3%)	0.80
胸痛	273 (6.7%)	290 (7.1%)	0.48
外周性水腫	267 (6.5%)	203 (5.0%)	0.002
肺炎	263 (6.4%)	277 (6.8%)	0.56
流行性感冒	263 (6.4%)	271 (6.6%)	0.75
呼吸困難	254 (6.2%)	240 (5.9%)	0.52
尿道感染	253 (6.2%)	261 (6.4%)	0.75
咳嗽	241 (5.9%)	241 (5.9%)	1.00
骨關節炎	241 (5.9%)	218 (5.3%)	0.27
頭暈	235 (5.7%)	246 (6.0%)	0.64
肢體疼痛	235 (5.7%)	241 (5.9%)	0.81
白內障	233 (5.7%)	208 (5.1%)	0.22
疲勞	228 (5.6%)	196 (4.8%)	0.11
便秘	221 (5.4%)	149 (3.6%)	<0.001
心房纖顫	215 (5.3%)	159 (3.9%)	0.003
心絞痛	200 (4.9%)	205 (5.0%)	0.84
貧血	191 (4.7%)	236 (5.8%)	0.03

註釋:治療緊急不良事件(TEAE)是定義為在分配研究藥物之日或之後以及完成或退出研究後30天內首次發生或嚴重程度惡化的事件。百分比是基於安全性群體中隨機分配到每個治療組的患者人數(N)。被陽性地裁決為臨床終點的事件不包括在內。
所有不良事件均使用《用於監管活動之醫學詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA 20.1版)進行編碼。
[1]P值來自Fisher精確檢驗。

【0495】 表23報導發生率≥2%的嚴重治療緊急事件。

【0496】 表23.按首選項的在任一治療組中具有嚴重治療緊急不良事件(≥2%)的患者數(%)

首選項	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	p-值 [1]
肺炎	105 (2.6%)	118 (2.9%)	0.42

註釋:治療緊急不良事件(TEAE)是定義為在分配研究藥物之日或之後以及完成或退出研究後30天內首次發生或嚴重程度惡化的事件。百分比是基於安全性群體中隨機分配到每個治療組的受試者人數(N)。被陽性地裁決為臨床終點的事件不包括在內。所有不良事件均使用《用於監管活動之醫學詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA 20.1版)進行編碼。
[1] Fisher精確檢驗。

【0497】 表24報告因動脈顫動或心房撲動而住院產生之經裁決之事件。

【0498】 表24.按首選項的在任一治療組中具有嚴重治療緊急不良事件(≥2%)的患者數(%)

首選項	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	p-值 [1]
經陽性裁決之心房纖顫/撲動[1]	127 (3.1%)	84 (2.1%)	0.0037

註釋:治療緊急不良事件(TEAE)是定義為在分配研究藥物之日或之後以及完成或退出研究後30天內首次發生或嚴重程度惡化的事件。百分比是基於安全性群體中隨機分配到每個治療組的受試者人數(N)。被陽性地裁決為臨床終點的事件不包括在內。
所有不良事件均使用《用於監管活動之醫學詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA 20.1版)進行編碼。
[1] Fisher精確檢驗。

【0499】 在表25中報告在任一治療組中胃腸道TEAS的耐受性。

【0500】 表25.胃腸道TEAS的耐受性

主要系統器官類別 **首選項**	**二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)**	**安慰劑 (N=4090)**	**P-值[1]**
胃腸病症	1350 (33.0%)	1437 (35.1%)	0.04
痢疾	367 (9.0%)	453 (11.1%)	0.002
便秘	221 (5.4%)	149 (3.6%)	<0.001
惡心	190 (4.6%)	197 (4.8%)	0.75
胃食管返流性疾病	124 (3.0%)	118 (2.9%)	0.70

註釋:治療緊急不良事件(TEAE)是定義為在分配研究藥物之日或之後以及完成或退出研究後30天內首次發生或嚴重程度惡化的事件。百分比是基於安全性群體中隨機分配到每個治療組的患者人數(N)。被陽性地裁決為臨床終點的事件不包括在內。
所有不良事件均使用《用於監管活動之醫學詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA 20.1版)進行編碼。
[1] P值來自Fisher精確檢驗。

【0501】 當將治療緊急嚴重出血不良事件分組時，AMR101組之發生率為2.7%，而安慰劑組之發生率為2.1% (P = 0.06)，儘管兩組中均沒有致命性出血事件，並且在以下經裁決之各項中無顯著性增加：出血性中風(0.3% vs 0.2%；P = 0.55)，嚴重的中樞神經系統出血(0.3% vs 0.2%；P = 0.42)或胃腸道出血(1.5% vs 1.1%；P = 0.15)。表26按首選項列舉嚴重的出血治療緊急不良事件。

【0502】 表26.按類別及首選項之嚴重出血治療緊急不良事件的評估。

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	P值[1]
具有出血相關病症之患者 [2]	111 (2.7%)	85 (2.1%)	0.06
按類別			
胃腸道出血[3]	62 (1.5%)	47 (1.1%)	0.15
中樞神經系統出血[4]	14 (0.3%)	10 (0.2%)	0.42
其他出血[5]	41 (1.0%)	30 (0.7%)	0.19
按首選項			
胃腸道出血	26 (0.6%)	20 (0.5%)	0.38
直腸出血	10 (0.2%)	6 (0.1%)	0.33
硬膜下血腫	9 (0.2%)	5 (0.1%)	0.30
血尿	8 (0.2%)	4 (0.1%)	0.27
鼻出血	7 (0.2%)	4 (0.1%)	0.39
下胃腸道出血	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0.75
術後出血	5 (0.1%)	3 (0.1%)	0.51
出血性貧血	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0.22
胃潰瘍出血	3 (0.1%)	1 (0.0%)	0.37
嘔血	3 (0.1%)	0 (0.0%)	0.12
痔出血	3 (0.1%)	1 (0.0%)	0.37
黑糞症	3 (0.1%)	4 (0.1%)	>0.99
上胃腸道出血	3 (0.1%)	3 (0.1%)	>0.99
出血性腸憩室	3 (0.1%)	3 (0.1%)	>0.99

出血性休克	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
出血性膀胱炎	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
蛛網膜下腔出血	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
硬膜下出血	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
創傷性血腫	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
十二指腸潰瘍出血	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
主動脈竇瘤破裂	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
瘀斑	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
血液外滲	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
胃出血	1 (0.0%)	3 (0.1%)	0.62
出血性胃腸道血管畸形	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
生殖道出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
便血	1 (0.0%)	2 (0.0%)	>0.99
血腫	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
咯血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
出血性轉化中風	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
血胸	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
腹腔內出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
大腸出血	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
Mallory-Weiss症候群	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
月經量過多	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
出血性胰臟炎	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
消化道潰瘍出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
術後血腫	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99

視網膜出血	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
腹膜後出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
潰瘍出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
膀胱出血	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
關節積血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
腦挫傷	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0.50
顱內出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
免疫血小板減少性紫癜	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
導管部位出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
口出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
食管出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
大腦出血	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0.50
心包出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
術後血尿	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
腎出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
腹膜後血腫	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
外傷性顱內出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
出血性腸憩室炎	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
出血性十二指腸炎	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99

註釋：治療緊急不良事件(TEAE)是定義為在分配研究藥物之日或之後以及完成或退出研究後30天內首次發生或嚴重程度惡化的事件。百分比是基於安全性群體中隨機分配到每個治療組的患者人數(N)。被陽性地裁決為臨床終點的事件不包括在內。

所有不良事件均使用《用於監管活動之醫學詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA 20.1版)進行編碼。[1] P值來自Fisher精確檢驗。

[2]與出血相關的事件使用出血術語(不包括實驗室術語)，標準MedDRA查詢(SMQ)進行識別。

[3]與胃腸道(GI)相關的出血事件使用胃腸道出血SMQ進行識別。

[4]中樞神經系統(CNS)相關的出血事件使用中樞神經系統出血及腦血管疾病SMQ進行識別。

[5]其他出血事件是從出血術語(不包括實驗室術語)SMQ中識別的，不包括GI出血及CNS出血。

【0503】 在8179名患者(70.7%的次要預防)中，接受中值4.9年的隨訪，AMR101患者的主要終點發生率為17.2%，而安慰劑中為22.0% (HR，0.75；95% CI，0.68-0.83；P < 0.001)及關鍵次要終點，分別為11.2%及14.8% (HR，0.74； 95% CI，0.65-0.83； P <0.001)。根據預先指定之分級方案評估的額外缺血終點顯著降低，包括心血管死亡(4.3%對5.2%；HR，0.80；95% CI，0.66-0.98；P = 0.03)。AMR101患者的心房纖顫或撲動住院比安慰劑組更為常見(3.1%對2.1%；P = 0.004)； AMR101患者的嚴重出血發生率為2.7%，而安慰劑患者為2.1% (P = 0.06)。如表20所示，兩種治療之間的治療緊急不良事件或導致研究藥物停用的嚴重不良事件的總發生率沒有顯著差異。唯一發生頻率≥2%的嚴重不良事件是肺炎，AMR101組中發生率為2.6%，而安慰劑組中為2.9% (P = 0.42)。

結論

【0504】 在本研究中，與接受安慰劑之彼等患者相比，每天兩次接受2克二十碳五烯酸乙酯的患者在事件發生時間分析中評估之心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛的主要複合終點之風險顯著降低25%，相當於在終點之發生率方面絕對組間差異為4.8個百分點，以及需要治療數為21。與接受安慰劑之彼等患者相比，每天兩次接受2克二十碳五烯酸乙酯的患者在事件發生時間分析中評估之心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風的關鍵次要複合終點之風險亦顯著降低26%，相當於在終點之發生率方面絕對組間差異為3.6個百分點，以及需要治療數為28。其他次要終點之預先指定之分層測試顯示，AMR101組之各種致命及非致命性缺血事件的風險均低於安慰劑組，包括心血管死亡的風險降低20%。在基線時LDL膽固醇中值含量為75.0 mg/dL的患者中，在適當使用他汀的背景下觀察到該等益處。

【0505】 各治療組之間的總體不良事件發生率相似。儘管總體發生率較低，但在數字上與出血有關的嚴重不良事件更為嚴重，兩組中均未觀察到致命

性出血，並且裁決的出血性中風或嚴重的中樞神經系統或胃腸道出血沒有明顯增加。心房纖顫或撲動的住院率顯著更高，儘管每天兩次接受2 g二十碳五烯酸乙酯之患者的住院率很低。導致研究藥物停藥之不良事件及嚴重不良事件發生率與安慰劑相似。導致停用試驗藥物的不良事件及嚴重不良事件的發生率在兩組中相似。

【0506】 本研究的結果與若干亦降低甘油三酸酯含量之其他藥物(例如其他ω-3脂肪酸、緩釋煙酸、非諾貝特及膽固醇酯轉移蛋白抑制劑)的近期試驗的陰性結果不同。尚不清楚先前試驗中缺乏ω-3脂肪酸的益處是否可歸因於低劑量或低EPA對DHA之比率。本研究中使用的調配物(高度純化且穩定的EPA酸乙酯)及劑量(每天4克)均與所有先前的ω-3結果試驗不同。儘管使用標準的PROBE設計，但彼等先前試驗之限制包括不使用安慰劑的開放標籤設計，使用低強度他汀並在單個國家/地區進行；與本報告相反，此等試驗中之患者基線LDL-C含量較高(他汀開始前為182 mg/dL)，且甘油三酸酯值較低(151 mg/dL)。相比之下，本研究提供可靠的多國數據，此等資料顯示，在控制良好之LDL-C患者中，使用二十碳五烯酸乙酯可以顯著減少缺血事件。代謝資料表明，二十碳五烯酸乙酯不會提高LDL膽固醇含量，而含有DHA之調配物卻可以。

【0507】 納入本研究需要甘油三酸酯含量≥150 mg/dL，然而，由於此等含量之可變性的初始容差以及合格及隨機分組測量之間的差異，所以在進入研究時10.3%之入組患者的甘油三酸酯小於150 mg/dL。跨甘油三酸酯基線含量(例如135-149、150至199及200 mg/dL或更高)的心血管益處似乎相似。此外，無論在一年時達成之甘油三酸酯含量高於或低於150 mg/dL，投與二十碳五烯酸乙酯皆可可靠減少主要不良心血管事件，這表明心血管風險降低與達到更正常的(即<150 mg/dL)甘油三酸酯含量無關。此等觀察結果表明，二十碳五烯酸乙酯對缺血事件減少的至少某些影響可能是由降低甘油三酸酯以外的代謝作用所解釋

的。

【0508】 當前尚不清楚負責本研究之益處的機制。Kaplan-Meier事件曲線的發散時間表明受益開始時間延遲，這可能反映自甘油三酸酯降低或其他機制受益的時間。適度較高之出血率表明可能存在抗血栓形成的作用機制。然而，抗血栓形成作用不可能減少選擇性血運重建。同樣，如果完整的解釋是抗血小板或抗凝作用，則可能會期望大出血量大幅度增加，這未見到。潛在地，膜穩定作用可以解釋部分益處。冠狀動脈斑塊的穩定化及/或消退亦可能起作用。在本研究中觀察到的心源性猝死發生率較低可能支持該機制，儘管這一發現應視為探索性的。在該試驗患者中觀察到的hsCRP降低40%亦可能有助於受益。來自參與該試驗之患者的樣品(例如血清及血漿)已被入庫用於生物標誌物及遺傳分析，這可能提供有關作用機制的更多資訊。

【0509】 關於礦物油安慰劑組中較高的腹瀉率，排除腹瀉患者之事後分析仍導致主要終點中風險顯著降低25%。同樣，與LDL-C沒有變化或降低的安慰劑患者相比，LDL-C增加之安慰劑患者的主要或關鍵終點無差異。

【0510】 總之，在經他汀治療之甘油三酸酯升高的患者中，每天4克AMR101展現與安慰劑相似的總體不良事件發生率，並減少重要的缺血事件，包括心血管死亡。與安慰劑相比，每天服用4克二十碳五烯酸乙酯可將心血管事件顯著減少25%，其中包括：心臟病發作減少31%，中風減少28%，心肌梗塞減少31%以及心血管事件導致的死亡減少20%。

【0511】 以下是從該試驗中獲得的關鍵結論，此等結論表明非常有利的風險效益概況(1)主要終點顯著減少，RRR為24.8%，ARR為4.8%，NNT為21，p值為0.00000001，(2)關鍵次要終點顯著減少，RRR為26.5%，ARR為3.6%，NNT為28，p值為0.0000062，(3)各個亞組的結果一致，包括甘油三酸酯以及次要及主要預防，(4)跨分級的次要終點之結果一致，包括心血管死亡，(5)復發事件的結果

一致，以及(6)安全性，但心房顫動/撲動有小但不明顯的增加且事件發生率低，以及不顯著增加嚴重出血且事件發生率低。

實例2：二十碳五烯酸乙酯對經他汀治療之患者之復發事件及總缺血事件的影響

【0512】 儘管他汀療法，但是患有確定之心血管疾病或糖尿病之患者不僅在首次缺血事件而且在復發性缺血事件中仍然處於高風險。實例1中所述之研究結果表明，二十碳五烯酸乙酯可降低心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛的之複合的首次發生率，相對風險度降低25%，絕對風險度降低4.8%。二十碳五烯酸乙酯還減少首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞及非致命性中風之複合的時間，相對風險度降低26%，絕對危險度降低3.6%。

【0513】 以下研究的目的是評估二十碳五烯酸乙酯對復發事件及總缺血事件的影響。隨著事件數量的增加，可以預期可能有足夠的統計能力來檢驗二十碳五烯酸乙酯在該試驗之兩個獨立的心血管風險分層中的作用：已確定的動脈粥樣硬化患者或糖尿病加上至少一種其他心血管風險因素之患者。因此，以下研究的目的是確定每天投與4克(例如，2克，每天2次)的二十碳五烯酸乙酯是否能減少空腹甘油三酸酯≥150且<500 mg/dL且LDL-膽固醇> 40且≤100 mg/dL之患者的總主要不良心血管事件，該等患者儘管他汀療法，卻處於增加心血管疾病的風險。

研究設計

【0514】 以下研究是多中心，安慰劑對照的臨床試驗，其細節在上文實例1 (REDUCE-IT設計)中進行描述。如圖12所示，患者以雙盲方式隨機分組至4克/天(2克，隨食物一天兩次)的二十碳五烯酸乙酯與安慰劑。隨機分組按心血管風險隊列(即，次要或主要預防)、依替米貝之使用及地理區域進行分層。

研究群體

【0515】 該研究參與者包括服用他汀且空腹甘油三酸酯≥ 150且<500 mg/dL以及LDL-膽固醇> 40且≤ 100 mg/dL的具有動脈粥樣硬化或糖尿病病史之患者。在研究參與者中，71%的患者有動脈粥樣硬化病史，29%的患者有糖尿病病史。為了符合該試驗的資格，患者必須≥45歲或已確定心血管疾病(即，次要預防層)或≥50歲且患有需要藥物治療之2型或1型糖尿病及至少一個額外風險因素(即，主要預防層)。

【0516】 次要預防層由具有以下之患者組成：有記錄之冠狀動脈疾病(至少兩個主要心外膜冠狀動脈狹窄≥50%，且有或沒有先前血運重建；先前MI；因具有ST-段偏差或陽性生物標誌物之非ST段升高急性冠狀動脈症候群而住院)；有記錄之腦血管疾病(先前局部缺血性中風；有症狀的頸動脈狹窄≥50%；無症狀頸動脈疾病伴≥70%狹窄；頸動脈血運重建史)；或有記載的外周動脈疾病(踝肱指數<0.9，伴有間歇性跛行症狀；主動脈髂動脈或外周手術史或乾預史)。

【0517】 主要預防層由具有以下之患者組成：沒有記錄之如上定義之心血管疾病，患有糖尿病並且具有以下心血管風險因素中之至少一者：男性≥55歲或女性≥65歲；吸煙者或第一次訪問前三個月內戒煙；收縮壓≥140 mmHg或舒張壓≥90 mmHg或服用抗高血壓藥；HDL-膽固醇，男性≤40mg/dL，或女性≤50 mg/dL；hsCRP> 3 mg/L；肌酐清除率> 30且<60 mL/min；非增生性視網膜病、前增生性視網膜病、增生性視網膜病、黃斑病、晚期糖尿病眼病或有光凝史；微量或大量白蛋白尿或無症狀的踝肱指數<0.9。

【0518】 要求參與者的空腹甘油三酸酯在≥150 mg/dL至<500 mg/dL及LDL-膽固醇> 40 mg/dL至≤100 mg/dL。在臨床試驗方案的初始版本中，允許甘油三酸酯合格含量的10%容差，因此甘油三酸酯≥135 mg/dL的患者進行隨機分組。該研究包括841名(10.3%)基線甘油三酸酯含量<150 mg/dL的患者。大約60%的患者入選後，修訂案將允許的甘油三酸酯含量下限變化為200 mg/dL，且無可

變性容差。要求患者處於穩定他汀療法至少四週。

【0519】 研究參與者的排除標準包括嚴重心臟衰竭或肝病，血紅蛋白A1c含量> 10.0%，計劃中的冠狀動脈介入，家族性脂蛋白脂酶缺乏症，對他汀的不耐受或超敏性，急性或慢性胰臟炎的病史以及對魚、貝類或二十碳五烯酸乙酯或安慰劑之成分的超敏性。

主要結果及措施

【0520】 該研究之主要結果是總復發事件，該等總復發事件由心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或因不穩定型心絞痛之住院組成。還對關鍵次要終點(心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風之複合)進行復發事件分析。對於此等複合終點中的每一個，分別檢查二十碳五烯酸乙酯在次要預防及主要預防中的作用。

統計考量

【0521】 使用分類變量的頻率及百分比以及連續變量之四分位數範圍的中值來表示人口統計學及基線疾病特徵。治療組之間的比較是使用針對分類變量之卡方檢驗以及針對連續變量之Wilcoxon秩檢驗進得出。功效分析中使用之所有臨床終點事件均由獨立的臨床終點委員會(CEC)裁決，該委員會對治療分配不知情。由於主要功效終點是從隨機分組到複合終點之任何組分首次發生的時間，並且每位患者中此類事件的復發皆為可能的，因此使用Cox比例風險與Andersen及Gill之計數過程公式進行預先指定之分析，以對首次及所有復發性心血管事件建模。從該模型中報告危險比(HR)及相應的95%信賴區間(CI)。此外，作為基於Cox比例風險模型的邊際模型及生存模型的擴展，進行經改良之Wei-Lin-Weissfeld (WLW)方法，用於分析存在死亡的復發事件作為支持性分析。此外，如預先指定，還使用Andersen-Gill及Wei-Lin-Weissfeld方法對CV死亡以外的個別主要事件組分進行復發事件分析。儘管未預先指定，但仍對關鍵次要終

點(其為心血管死亡、非致命性MI或非致命性中風之複合)，以及主要及次要預防層中之主要終點及次要終點進行額外的復發事件分析，以進一步探索二十碳五烯酸乙酯的臨床益處的一致性。在對兩個心血管風險分層(即，主要及次要預防)的亞組分析中，對進入時發生以及在研究期間檢測到之心血管風險組分配的站點水平差異(1.8%)進行調整，以與隨機分組之前記錄的病史資料相符。所有功效分析均按照意向治療原則進行。所有測試均基於5%的2側名義顯著性水平，且無需為多次比較進行調整。

結果

基線特徵

【0522】 總共將8179名患者隨機分組，且隨訪中位時間為4.9年。如表16所示，患者在二十碳五烯酸乙酯及安慰劑組中匹配良好(參見實例1)。表26顯示根據該研究經調整之分層的次要及主要預防。

【0523】 表26.隨機分組至安慰劑或二十碳五烯酸乙酯之患者按照經調整之分層的次要及主要預防。

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	p-值 [1]
分層因素			
			0.7367
按經調整之分層的次要預防	2933 (71.7%)	2920 (71.4%)	
按經調整之分層的主要預防	1156 (28.3%)	1170 (28.6%)	
[1]P值來自針對連續變量的Wilcoxon秩和檢驗及針對分類變量的卡方檢驗。			

【0524】 基線時，患者之甘油三酸酯含量的中值為216 mg/dL，而LDL-C含量的中值為75 mg/dL。表27顯示無事件、具有單事件及多個復發事件之患者的額外基線特徵。

【0525】 表27.無事件、具有單事件或多個事件之患者的基線特徵

無事件、具有單事件或多個事件之患者的基線特徵				
	無事件 (N=6573)	**1個事件 (N=844)**	**多個事件 (N=762)**	**p-值** [1]
人口統計學				
年齡(歲數)，中值(Q1-Q3)	63.0 (57.0 - 69.0)	65.0 (59.0 - 71.0)	64.0 (58.0 - 70.0)	<.0001
年齡≥ 65歲，n(%)	2939 (44.7%)	456 (54.0%)	368 (48.3%)	<.0001
男性，n(%)	4556 (69.3%)	661 (78.3%)	605 (79.4%)	<.0001
白種人，n(%)[2]	5921 (90.1%)	765 (90.6%)	693 (90.9%)	0.6908
BMI (kg/m^2)，中值(Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.6)	31.1 (27.8 - 34.7)	30.8 (28.0 - 34.2)	0.5124
BMI ≥30, n(%)[3]	3762 (57.2%)	499 (59.1%)	432 (56.7%)	0.7771
分層因素				
地理區域，n(%)				<.0001
西方[4]	4547 (69.2%)	639 (75.7%)	625 (82.0%)	
東歐 [5]	1796 (27.3%)	185 (21.9%)	125 (16.4%)	
亞太地區[6]	230 (3.5%)	20 (2.4%)	12 (1.6%)	
隨機分組時的CV風險類別，n(%)				<.0001
按隨機分組之次要預防	4488 (68.3%)	640 (75.8%)	657 (86.2%)	
按隨機分組之主要預防	2085 (31.7%)	204 (24.2%)	105 (13.8%)	
實際CV風險類別，n(%)				<.0001
按經調整之分層的次要預防	4537 (69.0%)	652 (77.3%)	664 (87.1%)	
按經調整之分層的主要預防	2036 (31.0%)	192 (22.7%)	98 (12.9%)	
依替米貝之使用，n(%)	401 (6.1%)	59 (7.0%)	64 (8.4%)	0.0378
他汀強度及糖尿病狀態				
他汀強度，n(%)				0.0819
低	428 (6.5%)	49 (5.8%)	44 (5.8%)	
中等	4141 (63.0%)	519 (61.5%)	448 (58.8%)	
高	1974 (30.0%)	274 (32.5%)	268 (35.2%)	
缺失	30 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	
糖尿病，n(%)				0.5535
I型糖尿病	44 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	
II型糖尿病	3773 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	

I型糖尿病及II型糖尿病兩者	1 (0.0%)	0	0	
基線時無糖尿病	2752 (41.9%)	328 (38.9%)	309 (40.6%)	
缺失	3 (0.0%)	0	0	
實驗室測量值				
hsCRP (mg/L)，中值(Q1-Q3)	2.1 (1.1 - 4.4)	2.4 (1.2 - 5.3)	2.4 (1.2 - 4.6)	0.0004
甘油三酸酯(mg/dL)，中值(Q1-Q3)	215.5 (176.0 - 272.0)	215.5 (175.0 - 270.3)	223.0 (178.5 - 285.5)	0.0539
HDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	40.0 (35.0 - 46.0)	39.5 (34.4 - 45.5)	38.8 (33.5 - 44.5)	<.0001
LDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	75.0 (62.0 - 89.0)	75.0 (63.0 - 88.0)	75.0 (63.0 - 89.0)	0.9903
甘油三酸酯類別				0.3523
<150 mg/dL	686 (10.4%)	79 (9.4%)	76 (10.0%)	
150至< 200 mg/dL	1922 (29.2%)	259 (30.7%)	203 (26.6%)	
≥ 200 mg/dL	3961 (60.3%)	506 (60.0%)	483 (63.4%)	
甘油三酸酯≥ 200 mg/dL 且HDL-C ≤ 35 mg/dL	1254 (19.1%)	173 (20.5%)	190 (24.9%)	0.0005
EPA (μg/mL)，中值(Q1-Q3)	26.2 (17.2 - 40.3)	24.6 (15.9 - 36.7)	26.9 (17.7 - 40.2)	0.0141
通常，將基線值定義為在隨機分組之前獲得的最後一個非缺失測量值。 使用經由製備型超速離心獲得的基線LDL-C值，除非該值缺失。如果LDL-C製備型超速離心值缺失，則使用另一個LDL-C值，並優先考慮從LDL-C直接測量獲得的值，然後是由Friedewald計算得出的LDL-C(僅適用於TG < 400 mg/dL的患者)，最後使用約翰·霍普金斯大學研究者發表的計算結果得出LDL-C。 對於所有其他脂質及脂蛋白標誌物參數，只要有可能，就將基線作為訪問2 (第0天)值及先前訪問1(或訪問1.1)值的算術平均值。如果此等值中只有一個可用，則將單個可用值用作基線。 [1]P值來自針對連續變量的Wilcoxon秩和檢驗及針對分類變量的卡方檢驗。 [2]由研究者報告的種族。 [3]百分比基於隨機分組之受試者之數量。 [4]西方地區包括澳大利亞、加拿大、荷蘭、新西蘭、美國及南非。 [5]東歐地區包括波蘭、羅馬尼亞、俄羅斯聯邦及烏克蘭。 [6]亞太地區包括印度。				

【0526】 主要功效終點之總體事件：主要功效終點的總事件顯示，在8,179名患者中，存在1,606例(即終點的55.2%)第一主要終點及1,303例(即終點的44.8%)額外主要終點，在1,606名患者中共有2909例終點事件。存在762例第二事件、272例第三事件及269例第四或更多事件。圖13顯示在試驗前後隨機分組至二十碳五烯酸乙酯或安慰劑之患者的第一事件及復發事件的分佈。如圖13所

示，在整個試驗中，使用二十碳五烯酸乙酯將總主要終點從1,724減少至1,185(HR 0.68，95% CI 0.63-0.74，P <0.0001)。在主要終點減少中，利用二十碳五烯酸乙酯，第一事件從901減少至705(即，總減少196)，第二事件從463減少至299(即，總減少164)及額外終點從360減少至131(即總減少179)(參見圖13)。使用Wei-Lin-Weissfeld模型，與安慰劑相比，利用二十碳五烯酸乙酯減少主要複合終點的第一次發生(HR 0.75，95% CI 0.68-0.83，P <0.0001)，正如第二次發生一樣(HR 0.72，95% CI 0.62-0.83，P <0.0001)。圖14-16描繪自心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建及不穩定型心絞痛之主要終點得出的總體累積事件曲線。總體累積事件如圖14所示，次要預防層事件如圖15所示，及主要預防層事件如圖16所示。

【0527】　主要終點的每次發生的總事件，包括第一次及所有隨後發生的主要終點組分(即，心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建及不穩定型心絞痛)如圖17所示。重要的是，圖17顯示，與安慰劑對照組相比，在二十碳五烯酸乙酯組中，到主要複合終點的第一次發生、第二次發生、第三次發生或第四次發生的時間一致地減少。總體及按組分劃分的第一及後續主要終點事件的比例描述在圖18中。對於複合主要終點的組分，使用二十碳五烯酸乙酯對安慰劑對照治療五年的每100名患者的風險差異如圖19所示。

【0528】　主要及關鍵次要功效終點的每個組分的總事件，包括首次及所有後續發生之主要及關鍵次要終點組分(即，心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建、及不穩定型心絞痛)及關鍵次要終點組分(即非致命性心肌梗塞、非致命性中風及心血管死亡)顯示在圖20中。重要的是，圖20顯示，主要終點的每個組分的總事件亦顯著減少。在次要預防層，總體主要終點事件從1,468例減少至988例(HR 0.66，95% CI 0.61-0.72，P <0.0001)，且在主要預防層，從256例減少至197例(HR 0.79，95% CI 0.65-0.96，P = 0.018；$P_{相互作用}$

= 0.098)。在不對分層差異進行調整之情況下，次要預防層之總主要終點事件數從1,461例減少至964例(HR 0.65，95% CI 0.60-0.71，P <0.0001)，在主要預防層中從263例減少至221例(HR 0.86，95% CI 0.71- 1.03，P = 0.105)；$P_{相互作用}$=0.009。

【0529】 關鍵次要功效終點的總事件：圖21-23描述心血管死亡、非致命性心肌梗塞及非致命性中風的關鍵次要終點之累積事件曲線。總體累積事件如圖21所示，次要預防層事件如圖22所示，及主要預防層事件如圖23所示。如圖21所示，相對於安慰劑，利用二十碳五烯酸乙酯使總關鍵次要終點從861例顯著減少至590例(HR 0.71，95% CI 0.63-0.79，P <0.0001)。對於關鍵次要終點，分別如圖22及23所示，在次要預防(HR 0.70，95% CI 0.63-0.79，P <0.0001)及主要預防(HR 0.71，95% CI 0.55-0.93，P = 0.011)分層中觀察到相似圖案，$P_{相互作用}$=0.90。在不對分層差異進行調整之情況下，次要預防層之總關鍵次要終點事件數從671例減少至478例(HR 0.69，95% CI 0.61-0.78，P<0.0001)，在主要預防中從142例減少至112例(HR 0.78，95% CI 0.60-1.00，P=0.047)；$P_{相互作用}$=0.39。

【0530】 類似地，圖24-29進一步描繪主要及關鍵次要功效終點的總事件，其成總累積發生率與自隨機分組以來年數的函數。這與圖14-16及圖21-23形成對比，圖14-16及圖21-23報告主要及關鍵次要功效終點之總事件，其為平均累積函數相對於隨機分組後以天為單位之隨訪時間的函數。圖24及25分別顯示主要複合終點及關鍵次要終點的總體平均累積復發事件。圖26及27分別描述次要預防層之主要及關鍵次要終點的復發事件。最後，圖28及29進一步分別描述主要預防層之主要及關鍵次要終點的復發事件。

【0531】 總體而言，該研究的結果表明，與安慰劑相比，使用二十碳五烯酸乙酯在減少總缺血事件方面具有優越性，在次要及主要預防中均具有一致的益處。

結論

【0532】 本研究是對如上文實例1所概述之REDUCE-IT試驗中總事件進行的分析，表明，二十碳五烯酸乙酯與安慰劑相比，顯著減少缺血事件。更具體而言，本研究的結果表明，主要複合功效結果之總體事件之相對風險降低32%。此外，第一事件減少25%，第二事件減少28%，第三或更多事件減少50%。每100名經二十碳五烯酸乙酯治療五年的患者，可以預防約16例總主要終點事件：1例心血管死亡、4例心肌梗塞、1例中風、8例冠狀動脈血運重建及2例不穩定型心絞痛發作。對關鍵次要終點之總體事件的檢查證實主要終點所見的重要缺血事件的顯著減少。在次要預防層及主要預防層中均具有一致的益處。

【0533】 對於複合主要終點的每個個別組分，在總體事件數中均存在顯著減少。二十碳五烯酸乙酯在多種不同的終點(即，冠狀動脈、腦、致命、非致命缺血事件、血運重建)的益處表明，不可能僅藉由降低甘油三酸酯來解釋該藥物之益處，而是強烈表明除降低甘油三酸酯外，該藥物的多種作用機制共同發揮作用，以達成所觀察到之益處。基礎研究支持這一觀點。二十碳五烯酸乙酯被良好地耐受，與安慰劑相比，嚴重不良事件的發生率沒有顯著差異。儘管兩個治療組的總體發生率均較低，並且沒有任何事件是致命的，但存在嚴重出血增加的趨勢，儘管經裁決之出血性中風、嚴重的中樞神經系統出血或胃腸道出血沒有顯著增加。在如實例1所述之REDUCE-IT研究中注意到，因心房纖顫或撲動而住院的人數有小幅度，但在統計學上顯著的增加。儘管如此，所避免之大數量的重要缺血事件，包括心血管死亡的顯著減少，可提供非常有利的風險效益概況。考慮到廣泛的納入標準及相對較少的排除標準，此等結果很可能推廣到大部分經他汀治療之動脈粥樣硬化或糖尿病患者。

【0534】 結論是，每天4 g(即，2 g，每天兩次)的二十碳五碳乙酯可顯著降低已經他汀療法治療之患有確定之動脈粥樣硬化或糖尿病以及額外心血管風險因素之患者的總缺血事件，在各種不同的缺血終點具有一致的益處。對於患

有心血管疾病或糖尿病之甘油三酸酯升高的患者，二十碳五烯酸乙酯可減少次要及主要預防中的總缺血事件。對於空腹甘油三酸酯大於或等於135 mg/dL的此類患者，應考慮使用二十碳五烯酸乙酯以減輕動脈粥樣硬化事件的總負擔。

實例3：二十碳五烯酸乙酯對經他汀治療之患者之總缺血事件的影響

【0535】 如上文實例1中所述，在首次事件時間分析中，二十碳五烯酸乙酯顯著降低接受他汀之甘油三酸酯升高之患者發生缺血事件(包括心血管死亡)的風險。然而，此等患者仍然有發生第一次及後續缺血事件的風險。實例2的結果表明，與安慰劑相比，使用二十碳五烯酸乙酯在減少總缺血事件方面具有優越性，在次要及主要預防中均具有一致的益處。在本實例中描述之研究目的是使用預先指定之分析方法來確定二十碳五烯酸乙酯降低REDUCE-IT試驗之患者總缺血事件的程度。

方法

【0536】 以下研究是多中心，安慰劑對照的臨床試驗，其細節在上文實例1 (REDUCE-IT設計)中進行描述。簡而言之，REDUCE-IT試驗將8179名經他汀治療之具有甘油三酸酯≥135且<500 mg/dL(中值基線為216 mg/dL)及LDL-膽固醇 > 40且≤100 mg/dL (中值基線為75 mg/dL)、以及動脈粥樣硬化史(即，71%的患者)或糖尿病(即，29%的患者)的患者隨機分組，為每天4克二十碳五烯酸乙酯或安慰劑。主要結果為總體主要複合終點事件，其定義為心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或因不穩定型心絞痛而住院；以及總體關鍵次要複合終點事件，其定義為心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風。在本研究中，總事件是指任何第一事件以及任何後續事件。總事件中之差異是使用其他統計模型確定的，該等模型包括預先指定的Andersen-Gill、Wei-Lin-Weisfeld (Li及Lagakos)以及事後及聯合脆弱分析。

【0537】 對於本發明預先指定之分析，主要結果是首次及後續缺血事件的

總和，該等缺血事件由心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或因不穩定型心絞痛之住院組成。根據美國食品與藥品管理局的建議，將危重嚴重不良心血管事件(即心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風)的複合指定為「關鍵次要終點」。還對關鍵的次要複合終點進行第一事件及後續事件總數的探索性分析。

【0538】 使用針對分類變量之卡方檢驗及針對連續變量之Wilcoxon秩和檢驗來比較治療組之間的基線特徵。存在用於分析第一及後續(復發)事件數據之若干種方法。作為一種預先指定之統計方法，使用負二項式回歸來計算總心血管事件的發生率及率比率，這說明每個患者發生事件風險的可變性。作為預先指定之支援性分析，使用經改良之Wei-Lin-Weissfeld方法(Li及Lagakos改良)來計算至第一事件、第二事件或第三事件之時間的危險比(HR)。進行另一項預先指定之分析，即使用Cox比例風險與計數過程公式的Andersen-Gill模型，以對總事件進行建模。此外，為了考慮到由於心血管死亡導致的資訊審查，使用聯合脆弱模型計算總非致命性事件的HR（請參閱Rondeau V. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. Biostatistics. 2007; 8:708-21)。聯合脆弱模型同時估計非致命性及致命性CV事件的危險函數，並考慮易於發生非致命性事件的患者發生心血管死亡的風險較高的事實。聯合脆弱模型的應用對脆弱項使用伽馬分佈。

【0539】 為了提高統計模型之性能及有效性，採用捆綁方法，其中排除與心血管死亡同一天發生的非致命事件，並且最多將一個非致命事件計入任何給定日內(例如，對於在最終導致患者死亡的心肌梗塞後發生的冠狀動脈血運重建，僅死亡包括在內)。還確定使用完全裁決之終點事件數據集進行的統計分析，而沒有使用這種捆綁方法進行排除。

【0540】 所有功效分析均按照意向治療原則進行。所有測試均基於5%之2

側名義顯著性水平，且無需為多次比較進行調整，這與此類終點之預指定計劃一致。

結果

【0541】 總共將8179名患者隨機分組，且隨訪中位時間為4.9年。如表28所示，二十碳五烯酸乙酯及安慰劑組之基線特徵非常匹配。基線時，甘油三酸酯含量的中值為216 mg/dL，而LDL-C含量的中值為75 mg/dL。表28及表29分別顯示各治療組之間以及無事件、具有單事件及多個後續事件之患者的額外基線特徵。

【0542】 表28.二十碳五烯酸乙酯及安慰劑治療組中之患者的基線特徵

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	*P*值 [1]
人口統計學			
年齡 (歲數)，中值(Q1-Q3)	64.0 (57.0 - 69.0)	64.0 (57.0 - 69.0)	0.7446
年齡 ≥65歲，n (%)	1857 (45.4%)	1906 (46.6%)	0.2815
男性，n (%)	2927 (71.6%)	2895 (70.8%)	0.4245
白種人，n (%)[2]	3691 (90.3%)	3688 (90.2%)	0.9110
BMI (kg/m^2)，中值(Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.5)	30.8 (27.9 - 34.7)	0.3247
BMI ≥30，n (%)[3]	2331 (57.0%)	2362 (57.8%)	0.5287
分層因素			
地理區域，n (%)			0.9924
西方 [4]	2906 (71.1%)	2905 (71.0%)	
東歐 [5]	1053 (25.8%)	1053 (25.7%)	
亞太地區[6]	130 (3.2%)	132 (3.2%)	
CV風險類別，n (%)			0.9943
次要預防	2892 (70.7%)	2893 (70.7%)	
主要預防	1197 (29.3%)	1197 (29.3%)	
依替米貝之使用，n (%)	262 (6.4%)	262 (6.4%)	0.9977
他汀強度及糖尿病狀態			
他汀強度，n (%)			0.1551
低	254 (6.2%)	267 (6.5%)	

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	*P*值 [1]
中等	2533 (61.9%)	2575 (63.0%)	
高	1290 (31.5%)	1226 (30.0%)	
缺失	12 (0.3%)	22 (0.5%)	
糖尿病，n (%)			0.9926
I型糖尿病	27 (0.7%)	30 (0.7%)	
II型糖尿病	2367 (57.9%)	2363 (57.8%)	
基線時無糖尿病	1695 (41.5%)	1694 (41.4%)	
缺失	0	3 (0.1%)	
實驗室測量值			
hsCRP (mg/L)，中值(Q1-Q3)	2.2 (1.1 - 4.5)	2.1 (1.1 - 4.5)	0.7197
甘油三酸酯 (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)	0.9120
HDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	40.0 (34.5 - 46.0)	40.0 (35.0 - 46.0)	0.1370
LDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	74.5 (62.0 - 88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)	0.0284
LDL-C三分位數，n(%)			0.0556
最低(≤67 mg/dL)	14831 (36.2%)	1386 (33.9%)	
中間(>67 - ≤84 mg/dL)	1347 (32.9%)	1364 (33.3%)	
上(>84 mg/dL)	1258 (30.8%)	1339 (32.7%)	
缺失	3 (0.1%)	1	
甘油三酸酯類別，n (%)			0.8297
<150 mg/dL	412 (10.1%)	429 (10.5%)	
150至< 200 mg/dL	1193 (29.2%)	1191 (29.1%)	
≥ 200 mg/dL	2481 (60.7%)	2469 (60.4%)	
甘油三酸酯三分位數，n (%)			0.4887
最低(≤190 mg/dL)	1378 (33.7%)	1381 (33.8%)	
中間(>190 - ≤250 mg/dL)	1370 (33.5%)	1326 (32.4%)	
上(>250 mg/dL)	1338 (32.7%)	1382 (33.8%)	
缺失	3 (0.1%)	1	
甘油三酸酯 ≥ 200 mg/dL且HDL-C ≤ 35 mg/dL，n (%)	823 (20.1%)	794 (19.4%)	0.4019
EPA (μg/mL)，中值(Q1-Q3)	26.1 (17.1 - 40.1)	26.1 (17.1 - 39.9)	0.8867
心血管疾病史[7]			

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	*P*值 [1]
先前粥樣硬化性心血管疾病(ASCVD)，n (%)	2816 (68.9%)	2835 (69.3%)	0.6667
先前粥樣硬化性冠狀動脈疾病及相關發病率	2387 (58.4%)	2393 (58.5%)	0.9107
缺血性擴張型心肌病	137 (3.4%)	109 (2.7%)	0.0702
心肌梗塞	1938 (47.4%)	1881 (46.0%)	0.2065
不穩定型心絞痛	1017 (24.9%)	1015 (24.8%)	0.9592
先前粥樣硬化性腦血管疾病及相關發病率，n (%)	641 (15.7%)	662 (16.2%)	0.5457
頸動脈疾病	343 (8.4%)	372 (9.1%)	0.2730
缺血性中風	267 (6.5%)	242 (5.9%)	0.2529
短暫性腦缺血發作	194 (4.7%)	181 (4.4%)	0.4925
先前粥樣硬化性外周動脈疾病，n (%)	387 (9.5%)	388 (9.5%)	1.0000
ABI <0.9而無間歇性跛行之症狀	97 (2.4%)	76 (1.9%)	0.1073
外周動脈疾病	377 (9.2%)	377 (9.2%)	1.0000
先前非粥樣硬化性心血管疾病，n (%)	3649 (89.2%)	3645 (89.1%)	0.8868
先前結構性心臟病症	827 (20.2%)	866 (21.2%)	0.2997
充血性心臟衰竭	703 (17.2%)	743 (18.2%)	0.2583
肥厚型心肌病	23 (0.6%)	20 (0.5%)	0.6507
非缺血性擴張型心肌病	35 (0.9%)	29 (0.7%)	0.4552
非風濕性心臟瓣膜病	150 (3.7%)	163 (4.0%)	0.4892
風濕性心臟瓣膜病	17 (0.4%)	9 (0.2%)	0.1215
先前心律不齊	229 (5.6%)	243 (5.9%)	0.5377
一度以上房室傳導阻滯	51 (1.2%)	54 (1.3%)	0.8444
病竇症候群	30 (0.7%)	32 (0.8%)	0.8987
室上性心動過速而非心房纖顫/心房撲動	74 (1.8%)	77 (1.9%)	0.8696
持續性室性心動過速	34 (0.8%)	34 (0.8%)	1.0000
尖端扭轉性室性心動過速	1 (0.0%)	3 (0.1%)	0.6249
心室纖顫	61 (1.5%)	65 (1.6%)	0.7877
先前非心臟性/非粥樣硬化性血管病症，n (%)	3568 (87.3%)	3566 (87.2%)	0.9472
動脈栓塞	12 (0.3%)	9 (0.2%)	0.5229

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	*P*值 [1]
深靜脈血栓形成	70 (1.7%)	60 (1.5%)	0.3785
高血壓	3541 (86.6%)	3543 (86.6%)	0.9741
低血壓	45 (1.1%)	33 (0.8%)	0.1745
肺栓塞	31 (0.8%)	42 (1.0%)	0.2396
非缺血性中風	79 (1.9%)	84 (2.1%)	0.7518
出血性中風	18 (0.4%)	22 (0.5%)	0.6350
未知起源的中風	63 (1.5%)	62 (1.5%)	0.9285
其他先前病狀			
代謝症候群	507 (12.4%)	540 (13.2%)	0.2896
基線實驗室異常，n (%)	1783 (43.6%)	1707 (41.7%)	0.0893
腎病症	470 (11.5%)	429 (10.5%)	0.1474
肌酐清除率 (CRCL) >30 且 <60 ML/Min	309 (7.6%)	286 (7.0%)	0.3279
大量白蛋白尿	34 (0.8%)	24 (0.6%)	0.1909
微量白蛋白尿	146 (3.6%)	134 (3.3%)	0.4664
蛋白尿	75 (1.8%)	63 (1.5%)	0.3046
其他病態	173 (4.2%)	173 (4.2%)	1.0000
胰臟炎	14 (0.3%)	9 (0.2%)	0.3067
視網膜病變	161 (3.9%)	167 (4.1%)	0.7782
頸動脈狹窄 [8]			
n	316	346	
平均值 (%) (SD)	59.0 (21.04)	56.9 (22.99)	0.4101
基線時服用的藥物			
抗糖尿病藥，n (%)	2190 (53.6%)	2196 (53.7%)	0.9036
抗高血壓	3895 (95.3%)	3895 (95.2%)	0.9605
抗血小板[9]	3257 (79.7%)	3236 (79.1%)	0.5514

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	*P*值 [1]
一種抗血小板	2416 (59.09%)	2408 (58.88%)	0.8469
兩種或更多種抗血小板	841 (20.57%)	828 (20.4%)	0.7171
抗凝血劑	385 (9.4%)	390 (9.5%)	0.8531
抗凝血劑加抗血小板	137 (3.4%)	137 (3.4%)	0.9984
無抗血栓形成劑	584 (14.3%)	601 (14.7%)	0.5965
ACE	2112 (51.7%)	2131 (52.1%)	0.6825
ARB	1108 (27.1%)	1096 (26.8%)	0.7598
ACE或ARB	3164 (77.4%)	3176 (77.7%)	0.7662
β-阻斷剂	2902 (71.0%)	2880 (70.4%)	0.5812

縮寫：ABI =踝肱指數；ACE =血管收縮素轉化酶；ARB =血管收縮素受體阻斷劑。
百分比是基於ITT群體中隨機分配到每個治療組的受試者人數(N)。
通常，將基線值定義為在隨機分組之前獲得的最後一個非缺失測量值。
使用經由製備型超速離心獲得的基線LDL-C值，除非該值缺失。如果LDL-C製備型超速離心值缺失，則使用另一個LDL-C值，並優先考慮從LDL-C直接測量獲得的值，然後是由Friedewald計算得出的LDL-C(僅適用於TG < 400 mg/dL的患者)，最後使用約翰·霍普金斯大學研究者發表的計算結果得出LDL-C。[1]
對於所有其他脂質及脂蛋白標誌物參數，只要有可能，就將基線作為訪問2(第0天)值及先前的訪問1(或訪問1.1)值的算術平均值。如果此等值中只有一個可用，則將單個可用值用作基線。
[1]針對連續變量的Wilcoxon秩和檢驗及針對分類變量的卡方檢驗的P值。
[2]由研究者報告的種族。
[3]身體質量指數是指以千克為單位的體重除以以米為單位的身高的平方。
[4]西方地區包括澳大利亞、加拿大、荷蘭、新西蘭、美國及南非。
[5]東歐地區包括波蘭、羅馬尼亞、俄羅斯聯邦及烏克蘭。
[6]亞太地區包括印度。
[7]匯總基於從CV史案例報告表(CRF)中收集的數據。
[8]分析中排除兩個超過100%的頸動脈狹窄(%)異常值。以> x%且<y%的分類格式報告之頸動脈狹窄(%)數據分別分析為x%及y%；並將報告為x%到y%的數據分析為x%及y%的平均值。
[9]如果兩種組分均具有抗血小板作用之監管批准穩健歷史，則將雙重抗血小板分類為此類藥物，因此排除其中一種成分缺乏穩健監管批准的組合(例如，阿司匹林+氧化鎂歸為單藥物，因為後一種成分缺乏抗血小板藥之穩健監管支持)。

【0543】 表29.無主要終點事件、具有單事件或多個事件之患者的基線特徵

	無事件 (N=6573)	1個事件 (N=844)	多個事件 (N=762)	*P*值 [1]
人口統計學				
年齡 (歲數)，中值(Q1-Q3)	63.0 (57.0 - 69.0)	65.0 (59.0 - 71.0)	64.0 (58.0 - 70.0)	0.0400
年齡 ≥65歲，n (%)	2939 (44.7%)	456 (54.0%)	368 (48.3%)	0.0217
男性，n (%)	4556 (69.3%)	661 (78.3%)	605 (79.4%)	0.5972
白種人，n (%)[2]	5921 (90.1%)	765 (90.6%)	693 (90.9%)	0.8328
BMI (kg/m^2)，中值(Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.6)	31.1 (27.8 - 34.7)	30.8 (28.0 - 34.2)	0.2609
BMI ≥ 30，n (%)[3]	3762 (57.2%)	499 (59.1%)	432 (56.7%)	0.4656
分層因素				
地理區域				0.0082
西方 [4]	4547 (69.2%)	639 (75.7%)	625 (82.0%)	
東歐 [5]	1796 (27.3%)	185 (21.9%)	125 (16.4%)	
亞太地區[6]	230 (3.5%)	20 (2.4%)	12 (1.6%)	
隨機分組時之CV風險類別，n (%)				<.0001
次要預防	4488 (68.3%)	640 (75.8%)	657 (86.2%)	
主要預防	2085 (31.7%)	204 (24.2%)	105 (13.8%)	
依替米貝之使用，n (%)	401 (6.1%)	59 (7.0%)	64 (8.4%)	0.2892
他汀強度及糖尿病狀態				
他汀強度，n (%)				0.7138
低	436 (6.6%)	52 (6.2%)	44 (5.8%)	
中等	4153 (63.2%)	520 (61.6%)	451 (59.2%)	
高	1953 (29.7%)	270 (32.0%)	265 (34.8%)	
缺失	31 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	
糖尿病，n (%)				0.4420
I型	44 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	
II型	3773 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	
基線時無糖尿病	2752 (41.9%)	328 (38.9%)	309 (40.6%)	
缺失	3 (0.0%)	0	0	
實驗室測量值				
hsCRP (mg/L)，中值(Q1-Q3)	2.1 (1.1 - 4.4)	2.4 (1.2 - 5.3)	2.4 (1.2 - 4.6)	0.3325
甘油三酸酯 (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	215.5 (176.0 - 272.0)	215.5 (175.0 - 270.3)	223.0 (178.5 - 285.5)	0.0701
HDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	40.0 (35.0 - 46.0)	39.5 (34.4 - 45.5)	38.8 (33.5 - 44.5)	0.0631
LDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	75.0 (62.0 - 89.0)	75.0 (63.0 - 88.0)	75.0 (63.0 - 89.0)	0.7384
LDL-C三分位數，n (%)				0.5416
最低(≤67 mg/dL)	2321 (35.3%)	283 (33.5%)	263 (34.5%)	

	無事件 (N=6573)	1個事件 (N=844)	多個事件 (N=762)	*P*值 [1]
中間(>67 - ≤84 mg/dL)	2156 (32.8%)	302 (35.8%)	253 (33.2%)	
上(>84 mg/dL)	2092 (31.8%)	259 (30.7%)	246 (32.3%)	
甘油三酸酯類別				
<150 mg/dL	686 (10.4%)	79 (9.4%)	76 (10.0%)	
150至≤200 mg/dL	1922 (29.2%)	259 (30.7%)	203 (26.6%)	
≥ 200 mg/dL	3961 (60.3%)	506 (60.0%)	483 (63.4%)	
甘油三酸酯三分位數，n (%)				0.1993
最低(≤190 mg/dL)	2235 (34.0%)	287 (34.0%)	237 (31.1%)	
中間(>190 - ≤250 mg/dL)	2167 (33.0%)	283 (33.5%)	246 (32.3%)	
上(>250 mg/dL)	2167 (33.0%)	274 (32.5%)	279 (36.6%)	
最低				
甘油三酸酯 ≥ 200 mg/dL且HDL-C ≤ 35 mg/dL	1254 (19.1%)	173 (20.5%)	190 (24.9%)	0.0336
EPA (μg/mL)，中值(Q1-Q3)	26.2 (17.2 - 40.4)	24.6 (15.9 - 36.7)	26.9 (17.7 - 40.2)	0.0120
心血管疾病史[7]				
先前粥樣硬化心血管疾病 (ASCVD)	4370 (66.5%)	633 (75.0%)	648 (85.0%)	<.0001
先前粥樣硬化性冠狀動脈疾病及相關發病率	3662 (55.7%)	542 (64.2%)	576 (75.6%)	<.0001
心肌梗塞	2931 (44.6%)	430 (50.9%)	458 (60.1%)	<.0002
不穩定型心絞痛	1497 (22.8%)	236 (28.0%)	299 (39.2%)	<.0001
缺血性擴張型心肌病	164 (2.5%)	46 (5.5%)	36 (4.7%)	0.5707
先前粥樣硬化性腦血管疾病及相關發病率	965 (14.7%)	173 (20.5%)	165 (21.7%)	0.5816
頸動脈疾病	543 (8.3%)	90 (10.7%)	82 (10.8%)	1.0000
缺血性中風	380 (5.8%)	64 (7.6%)	65 (8.5%)	0.5203
短暫性腦缺血發作	254 (3.9%)	61 (7.2%)	60 (7.9%)	0.6371
先前粥樣硬化性外周動脈疾病	548 (8.3%)	109 (12.9%)	118 (15.5%)	0.115
外周動脈疾病	534 (8.1%)	106 (12.6%)	114 (15.0%)	0.1679
ABI <0.9而無間歇性跛行之症狀	132 (2.0%)	24 (2.8%)	17 (2.2%)	0.5269
先前非粥樣硬化性心血管疾病	5836 (88.8%)	775 (91.8%)	683 (89.6%)	0.1420
先前結構性心臟病症	1289 (19.6%)	234 (27.7%)	170 (22.3%)	0.0133
充血性心臟衰竭	1099 (16.7%)	200 (23.7%)	147 (19.3%)	0.0337
肥厚型心肌病	32 (0.5%)	6 (0.7%)	5 (0.7%)	1.0000
非缺血性擴張型心肌病	49 (0.7%)	11 (1.3%)	4 (0.5%)	0.1239
非風濕性心臟瓣膜病	225 (3.4%)	54 (6.4%)	34 (4.5%)	0.0996
風濕性心臟瓣膜病	22 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0.6265
先前心律不齊	354 (5.4%)	65 (7.7%)	53 (7.0%)	0.6323
一度以上房室傳導阻	77 (1.2%)	15 (1.8%)	13 (1.7%)	1.0000

	無事件 (N=6573)	1個事件 (N=844)	多個事件 (N=762)	*P*值 [1]
滯				
病竇症候群	49 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	0.4056
室上性心動過速而非心房纖顫/心房撲動	115 (1.7%)	24 (2.8%)	12 (1.6%)	0.0934
持續性室性心動過速	50 (0.8%)	10 (1.2%)	8 (1.0%)	0.8179
尖端扭轉性室性心動過速	3 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0.4744
心室纖顫	95 (1.4%)	16 (1.9%)	15 (2.0%)	1.0000
先前非心臟性/非粥樣硬化性血管病症	5716 (87.0%)	752 (89.1%)	666 (87.4%)	0.3125
低血壓	52 (0.8%)	9 (1.1%)	17 (2.2%)	0.0754
高血壓	5669 (86.2%)	750 (88.9%)	665 (87.3%)	0.3544
非缺血性中風	123 (1.9%)	24 (2.8%)	16 (2.1%)	0.4231
出血性中風	32 (0.5%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	1.0000
未知起源的中風	92 (1.4%)	20 (2.4%)	13 (1.7%)	0.3826
動脈栓塞	9 (0.1%)	11 (1.3%)	1 (0.1%)	0.0069
深靜脈血栓形成	90 (1.4%)	20 (2.4%)	20 (2.6%)	0.7514
肺栓塞	49 (0.7%)	12 (1.4%)	12 (1.6%)	0.8391
影響心血管風險之其他先前病狀或研究	4870 (74.1%)	642 (76.1%)	587 (77.0%)	0.6799
先前代謝病症	3988 (60.7%)	530 (62.8%)	477 (62.6%)	0.9588
I型糖尿病	45 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	0.4056
II型糖尿病	3774 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	0.3872
代謝症候群	843 (12.8%)	108 (12.8%)	96 (12.6%)	0.9402
基線實驗室異常	2725 (41.5%)	395 (46.8%)	370 (48.6%)	0.4842
腎病症	660 (10.0%)	129 (15.3%)	110 (14.4%)	0.6737
肌酐清除率>30且<60 mL/Min	430 (6.5%)	83 (9.8%)	82 (10.8%)	0.5651
蛋白尿	100 (1.5%)	20 (2.4%)	18 (2.4%)	1.0000
大量白蛋白尿	43 (0.7%)	7 (0.8%)	8 (1.0%)	0.7964
微量白蛋白尿	217 (3.3%)	38 (4.5%)	25 (3.3%)	0.2468
其他病態	275 (4.2%)	42 (5.0%)	29 (3.8%)	0.2754
胰臟炎	19 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1.0000
視網膜病變	259 (3.9%)	42 (5.0%)	27 (3.5%)	0.1758
頸動脈狹窄[8]				
n	503	86	73	
平均值(%) (SD)	57.0(21.94)	58.2(22.85)	63.5(21.67)	0.1582
基線時服用的藥物				
抗糖尿病藥	3498 (53.2%)	478 (56.6%)	410 (53.8%)	0.2548
抗高血壓	6239 (94.9%)	817 (96.8%)	734 (96.3%)	0.6008
抗血小板	5138 (78.2%)	691 (81.9%)	664 (87.1%)	0.0037
一種抗血小板	3912 (59.52%)	486 (57.58%)	426 (55.91%)	0.4980
兩種或更多種抗血小板	1226 (18.65%)	205 (24.29%)	238 (31.23%)	0.0019

	無事件 (N=6573)	1個事件 (N=844)	多個事件 (N=762)	*P*值 [1]
抗凝血劑	560 (8.5%)	125 (14.8%)	90 (11.8%)	0.0780
抗凝血劑加抗血小板	185 (2.8%)	46 (5.5%)	43 (5.6%)	0.8661
無抗血栓形成劑	1060 (16.1%)	74 (8.8%)	51 (6.7%)	0.1212
ACE	3424 (52.1%)	429 (50.8%)	390 (51.2%)	0.8880
ARB	1743 (26.5%)	235 (27.8%)	226 (29.7%)	0.4220
ACE或ARB	5090 (77.4%)	645 (76.4%)	605 (79.4%)	0.1518
β-阻斷劑	4541 (69.1%)	655 (77.6%)	586 (76.9%)	0.7368

縮寫：ABI =踝肱指數；ACE =血管收縮素轉化酶；ARB =血管收縮素受體阻斷劑。
通常，將基線值定義為在隨機分組之前獲得的最後一個非缺失測量值。
使用經由製備型超速離心獲得的基線LDL-C值，除非該值缺失。如果LDL-C製備型超速離心值缺失，則使用另一個LDL-C值，並優先考慮從LDL-C直接測量獲得的值，然後是由Friedewald計算得出的LDL-C(僅適用於TG < 400 mg/dL的患者)，最後使用約翰·霍普金斯大學研究者發表的計算結果得出LDL-C。
對於所有其他脂質及脂蛋白標誌物參數，只要有可能，就將基線作為訪問2(第0天)值及先前的訪問1(或訪問1.1)值的算術平均值。如果此等值中只有一個可用，則將單個可用值用作基線。
[1]將「單事件」組與「多事件」組進行比較的P值來自用於連續變量的Wilcoxon檢驗及用於分類變量的Fisher精確檢驗。
[2]由研究者報告的種族。
[3]身體質量指數是指以千克為單位的體重除以以米為單位的身高的平方。
[4]西方地區包括澳大利亞、加拿大、荷蘭、新西蘭、美國及南非。
[5]東歐地區包括波蘭、羅馬尼亞、俄羅斯聯邦及烏克蘭。
[6]亞太地區包括印度。
[7]匯總基於從CV史案例報告表(CRF)中收集的數據。
[8]分析中排除兩個超過100%的頸動脈狹窄(%)異常值。以> x%且<y%的分類格式報告之頸動脈狹窄(%)數據分別分析為x%及y%；並將報告為x%到y%的數據分析為x%及y%的平均值。
[9]如果兩種組分均具有抗血小板作用之監管批准穩健歷史，則將雙重抗血小板分類為此類藥物，因此排除其中一種成分缺乏穩健監管批准的組合(例如，阿司匹林+氧化鎂歸為單藥物，因為後一種成分缺乏抗血小板藥之穩健監管支持)。

【0544】 在基線時，在二十碳五烯酸乙酯及安慰劑治療臂中服用至少一種其他心血管藥物之患者的百分比分別如下，該其他心血管藥物包括抗血小板藥為(79.7%及79.1%)、β阻斷劑(71.0%及70.4%)、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑(51.7%及52.1%)或血管收縮素受體阻斷劑(27.1%及26.8%)。

【0545】 主要功效終點之總事件：在8,179名隨機分組之患者中，有1,606例(即55.2%)第一主要終點事件及1,303例(即44.8%)額外主要終點事件，總共有2909例終點事件，如表30及圖30、31A及31B所示。

【0546】 表30.解釋在單個日曆日中作為單個事件發生之多個終點之統計處理的總體主要及關鍵次要複合終點

n (%)	主要終點			關鍵次要終點		
	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	總體 (N=8179)	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)	總體 (N=8179)
在減少前的總事件數	1185 (40.7)	1724 (59.3)	2909* (100)	590 (42.0)	816 (58.0)	1406 (100)
在減少後的總事件數ǂ	1076 (41.0)	1546 (59.0)	2622 (100)	558 (42.1)	767 (57.9)	1325 (100)
致命事件	174 (45.0)	213 (55.0)	387 (100)	174 (45.0)	213 (55.0)	387 (100)
非致命事件	902 (40.4)	1333 (59.6)	2235 (100)	384 (40.9)	554 (59.1)	938 (100)

百分比基於每個類別中隨機分組之患者總數。

* 844名患者經歷單個事件(844例事件)，而762名患者經歷2例或更多事件(2065)，總共1606名患者經歷總共2909例事件。

ǂ 減少意指1)與死亡同一天之任何非致命事件移除；2)如果同一天發生2例非致命事件，則僅計算第一例。

【0547】 總體及按組分類型劃分的第一及後續主要終點事件的比例描述在圖32中。存在762例第二事件、272例第三事件及269例第四或更多事件。總體而言，如圖33的中心圖所示，利用二十碳五烯酸乙酯，總(即，第一及後續)主要終點事件發生率每1000個患者年從89降低至61個(即，發生率比率(RR) 0.70，95% CI 0.62-0.78，P <0.0001)。使用Wei-Lin-Weissfeld模型，與安慰劑相比，利用二十碳五烯酸乙酯減少主要複合終點的第一次發生(即HR 0.75，95% CI 0.68-0.83，P <0.0001)，正如第二次發生一樣(即HR 0.68，95% CI 0.60-0.78，P <0.0001)。利用二十碳五烯酸乙酯，主要複合終點之總(第一及後續)缺血事件的相對風險減少30%。第一事件減少25%，第二事件減少32%，第三事件減少31%，並且第四或更多事件減少48%。

【0548】 隨時間的累積事件在圖34A及34B中顯示。具體而言，圖34A描

繪至第一主要複合終點事件的總數(即，第一及隨後)及時間，且圖34B示出關鍵次要終點事件。如圖34B所示，與安慰劑相比，利用二十碳五烯酸乙酯，關鍵次要終點事件總發生率從每1000名患者年44個顯著降低至32個(分別為RR 0.72，95% CI 0.63-0.82，P <0.0001)。如圖35所示，使用二十碳五烯酸乙酯，可以持續減少主要複合終點首次發生、第二次發生、第三次發生或第四次發生的時間。不管是否採用捆綁及/或單一解釋，此等模型都有相似結果，如表31至33所示。

【0549】 表31.使用簡化之數據集對主要及關鍵次要複合終點事件的總數進行之預先指定分析的HR

		主要複合終點				關鍵次要複合終點			
		未經調整之 RR/HR (95% CI)	未經調整之 p-值	經調整之 RR/HR (95% CI)	經調整之 p-值	未經調整之 RR/HR (95% CI)	未經調整之 p-值	經調整之 RR/HR (95% CI)	經調整之 p-值
負二項式	.	0.68 (0.61, 0.77)	1.5×10^{-10}	0.70 (0.62, 0.78)	3.6×10^{-10}	0.71 (0.62, 0.82)	8.9×10^{-7}	0.72 (0.63, 0.82)	7.1×10^{-7}
Andersen-Gill (I)		0.69 (0.64, 0.74)	3.5×10^{-21}	0.69 (0.64, 0.74)	3.3×10^{-21}	0.72 (0.64, 0.80)	2.4×10^{-9}	0.72 (0.64, 0.80)	2.4×10^{-9}
Andersen-Gill (II)	.	0.69 (0.61, 0.77)	9.1×10^{-11}	0.69 (0.61, 0.77)	5.2×10^{-11}	0.72 (0.63, 0.82)	1.2×10^{-6}	0.72 (0.63, 0.82)	1.0×10^{-6}
經改良之 WLW	第一事件	0.76 (0.69, 0.83)	2.7×10^{-8}	0.75 (0.68, 0.83)	1.6×10^{-8}	0.74 (0.65, 0.83)	7.4×10^{-7}	0.74 (0.65, 0.83)	7.0×10^{-7}
	第二事件	0.69 (0.60, 0.79)	2.7×10^{-8}	0.68 (0.60, 0.78)	1.8×10^{-8}	0.75 (0.63, 0.89)	1.1×10^{-3}	0.75 (0.63, 0.89)	1.1×10^{-3}
	第三事件	0.69 (0.59, 0.82)	2.1×10^{-5}	0.69 (0.59, 0.82)	2.0×10^{-5}	0.79 (0.65, 0.96)	.0170	0.79 (0.65, 0.96)	.0171

給出負二項式模型結果的發生率比率(RR)；給出Andersen Gill (I)模型、Andersen Gill(II)模型及經改良之Wei-Lin-Weisfeld模型的結果的危險比(HR)。

未經調整之分析僅將治療組包括在模型中；經調整之分析除模型中之治療組外，還包括分層因素(心血管風險類別、地理區域及依替米貝之使用)作為協變量。

Andersen Gill (I)模型基於利用基於模型之方差估計的強度模型，並且為預先指定之方法。

Andersen Gill (II)模型基於具有簇穩健標準差的比例均值模型，且簇設置為患者ID。這是比預先指定之方法更新的方法。Wei-Lin-Weisfeld模型基於Li-Lagarkos改良。分析是基於簡化的數據集進行的，該數據集用於統計處理在單個日曆日中作為單個事件發生的多個終點。

【0550】 表32.使用減少之數據集的主要及關鍵次要終點之聯合脆弱模型的結果

		非致命性心血管事件		心血管死亡	
		HR (95% CI)	P-值	HR (95% CI)	P-值
主要終點	未經調整	0.66 (0.60, 0.73)	7.40 x 10^{-17}	0.80 (0.65, 0.98)	0.0282
	經調整	0.67 (0.61, 0.74)	7.20 x 10^{-16}	0.80 (0.65, 0.98)	0.0306
關鍵次要終點	未經調整	0.68 (0.59, 0.78)	3.30 x 10^{-8}	0.79 (0.63, 0.99)	0.0366
	經調整	0.68 (0.59, 0.78)	4.30 x 10^{-8}	0.79 (0.63, 0.99)	0.0380

聯合脆弱模型基於在脆弱包R包中實施的Rondeau(請參閱Rondeau V.Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. Biostatistics. 2007；8：708-21)。使用默認設置，除使用3節來建模基線危險函數(以提高速度，因為吾人從平均累積圖知道基線危險函數的形狀不太可能複雜)並且復發性AG == TRUE (即，由此假設以脆弱項為條件的事件之間的獨立性)。

未經調整之分析僅將治療組包括在模型中；經調整之分析除模型中之治療組外，還包括分層因素(心血管風險類別、地理區域及依替米貝之使用)作為協變量。

分析是基於簡化之數據集進行，該數據集用於統計處理在單個日曆日中作為單個事件發生的多個終點。

【0551】 表33.使用完整數據集的主要及關鍵次要終點的預先指定之分析的危險比及發生率比率

	主要複合終點				關鍵次要複合終點			
	未經調整之		經調整之		未經調整之		經調整之	
	RR/HR (95% CI)	p-值	RR/HR (95% CI)	p-值	RR/HR (95% CI)	p-值	HR (95% CI)	p-值
負二項式	0.67 (0.60, 0.76)	1.6 x 10^{-10}	0.69 (0.61, 0.77)	4.4 x 10^{-10}	0.71 (0.62, 0.81)	1.4e-06	0.71 (0.62, 0.82)	1.2 x 10^{-06}
Andersen-Gill (I)	0.68 (0.63, 0.74)	3.4e-22	0.68 (0.63, 0.74)	3.0e-22	0.71 (0.64, 0.79)	1.8 x 10^{-10}	0.71 (0.63, 0.79)	1.7 x 10-$^{-10}$
Andersen-Gill (II)	0.68 (0.61, 0.77)	4.5 x10 $^{-11}$	0.68 (0.61, 0.76)	3.4 x 10^{-11}	0.71 (0.62, 0.81)	4.1 x 10^{-7}	0.71 (0.62, 0.81)	3.4 x 10^{-07}
經改良之WLW								
第一事件	0.76 (0.69, 0.83)	2.7 x 10^{-8}	0.75 (0.68, 0.83)	1.7 x 10^{-8}	0.74 (0.65, 0.83)	7.4 x 10^{-7}	0.74 (0.65, 0.83)	7.1 x 10^{-07}
第二事件	0.69 (0.61, 0.78)	4.6 x 10^{-9}	0.68 (0.60, 0.78)	3.1 x 10^{-9}	0.75 (0.63, 0.89)	0.0011	0.75 (0.63, 0.89)	0.0011
第三事件	0.70 (0.60, 0.83)	2.2 x 10^{-5}	0.70 (0.60, 0.83)	2.1 x 10^{-5}	0.79 (0.65, 0.96)	0.0170	0.79 (0.65, 0.96)	0.0171

給出負二項式模型結果的發生率比率(RR)；給出Andersen Gill (I)模型、Andersen Gill(II)模型

及經改良之Wei-Lin-Weisfeld模型的結果的危險比(HR)。

未經調整之分析僅將治療組包括在模型中；經調整之分析除模型中之治療組外，還包括分層因素(心血管風險類別、地理區域及依替米貝之使用)作為協變量。

負二項式模型。(添加參考)

Andersen Gill (I)模型基於利用基於模型之方差估計的強度模型，並且為預先指定之方法。

Andersen Gill (II)模型基於具有簇穩健標準差的比例均值模型，且簇設置為患者ID。這是比預先指定之方法更標準的方法。

【0552】 如圖36、圖30及表34所示，主要終點之各組分的總事件數亦顯著減少。

【0553】 圖37A及37B顯示藉由負二項式模型進行的選定亞組分析中的總主要及關鍵次要複合終點。圖38顯示每1000例經二十碳五烯酸乙酯治療五年之患者的主要複合終點的組分之風險差異；在該時間框內，可以預防約159例總主要終點事件：12例心血管死亡、42例心肌梗塞、14例中風、76例冠狀動脈血運重建以及16例因不穩定型心絞痛之住院發作。圖39及40分別示出具有未經調整及經調整之值的簡化數據集的總主要及關鍵次要複合終點事件以及第一次、第二次及第三次發生的森林圖。圖41及42分別示出具有未經調整之值的簡化資料的總主要複合終點事件及總關鍵次要複合終點事件以及第一次、第二次及第三次發生的森林圖。圖43及44分別示出具有經調整之值的簡化之數據集的總主要複合終點事件及關鍵次要複合終點事件以及第一次、第二次及第三次發生。圖45及46分別示出未經調整及經調整之值的完整數據集的總體主要及關鍵次要複合終點事件以及第一次、第二次及第三次發生。

【0554】 還探索復發事件患者的研究藥物依從性。在發生第一主要終點事件(致命或非致命性)時，具有第一主要終點事件之患者中有81.3% (573/705)的二十碳五烯酸乙酯患者及81.8% (737/901)的安慰劑患者接受隨機分組之研究藥物。在發生後續主要終點事件(致命或非致命性)時，79.7% (188/236)及79.5% (299/376)之具有第二事件之患者，68.1% (49/72)及74.1% (106/143))具有第三事

件之患者，68.0% (17/25)及71.6% (48/67)具有第四事件之患者分別在二十碳五烯酸乙酯組及安慰劑組接受隨機研究藥物。因此，大多數第一、第二、第三及第四事件是在患者接受隨機研究治療時發生的。治療組之間復發事件患者之間研究藥物依從性的數值差異無統計顯著性。

結論

【0555】 在如實例1中所述之REDUCE-IT臨床試驗的此等總事件分析中，在總事件分析中發現二十碳五烯酸乙酯與安慰劑相比總缺血事件的大幅度顯著減少。採用各種統計方法進行的三項預先指定及一項事後分析顯示，對總缺血事件具有一致的影響，且相對及絕對風險均得到大幅降低。利用二十碳五烯酸乙酯，主要複合終點之總(即，第一及後續)缺血事件的相對風險減少30%。每1000名經二十碳五烯酸乙酯治療五年的患者，可以預防約159例總主要終點事件。硬性MACE關鍵次要終點的總事件還顯示大幅且具有臨床意義的減少，這進一步證實主要終點所見之重要缺血事件的顯著減少。

【0556】 對於複合主要終點的每個個別組分，在第一、後續及總缺血事件中均存在顯著減少。二十碳五烯酸乙酯在多種不同的缺血終點(例如，冠狀動脈、腦、致命及非致命事件以及血運重建)的益處表明，不可能僅藉由降低甘油三酸酯來解釋該藥物之益處，並強烈表明除降低甘油三酸酯外，該藥物的多種作用機制可能共同發揮作用，以達成所觀察到之益處。

【0557】 二十碳五烯酸乙酯被良好地耐受，與安慰劑相比，嚴重不良事件的發生率沒有顯著差異。儘管兩個治療組的總體發生率均較低，並且沒有任何事件是致命的，但使用二十碳五烯酸乙酯存在嚴重出血增加的趨勢，儘管經裁決之出血性中風、嚴重的中樞神經系統出血或胃腸道出血沒有顯著增加。在臨床試驗的患者中觀測到，因心房纖顫或撲動終點而住院的人數有小幅度，但在統計學上有顯著的增加。然而，該藥物避免之大數量之重要缺血事件，包括以

下各者之顯著減少：致命性及非致命性中風(28%)、心臟驟停(48%)、猝死(31%)及心血管死亡(20%)，這指示非常有利的風險效益狀況。

【0558】 REDUCE-IT臨床試驗之患者代表缺血事件之高風險群體，如年度安慰劑事件發生率(5.74%)所建議，這是按照研究設計所預期的，並且與類似高風險經他汀治療之患者群體的歷史數據一致。因此，REDUCE-IT患者之總動脈粥樣硬化事件負擔亦很高亦就不足為奇。在主要終點、每個構成組分及關鍵次要終點之總體事件分析中，均觀察到利用二十碳五烯酸乙酯達成之大量且一致的風險降低。首次事件時間的結果提供低的需要治療數(NNT)值(即，主要終點為21；關鍵次要終點為28)；總事件分析結果提供此等患者使用二十碳五烯酸乙酯使總體動脈粥樣硬化負擔顯著減少的增量證據，每100名經二十碳五碳烯酸乙酯治療5年的患者預防16例總原發事件。無意於受任何特定理論之束縛，考慮到廣泛的納入標準及相對較少的排除標準，此等結果可推廣到大比例處於風險中之經他汀治療之動脈粥樣硬化或糖尿病患者。

【0559】 在兩個治療組的第一主要終點事件發生時，具有復發性事件之患者之研究藥物依從性均強，從第一次事件發生至第四事件發生在兩個治療組之間均有所下降。例如，在首次發生致命或非致命性主要終點事件時，具有首次主要終點事件之患者中有81.3%的二十碳五烯酸乙酯患者及81.8%的安慰劑患者服用研究藥物；對於第四主要終點事件的患者，此等發生率分別降至68.0%及71.6%。

【0560】 REDUCE-IT試驗的主要研究結果以及本文討論之復發及總體終點事件發現，與使用降低甘油三酸酯含量的其他藥物以及低劑量之ω-3脂肪酸混合物的心血管結果研究相反，在該等研究中經他汀治療之患者未能始終觀察到心血管結果益處。EPA具有獨特的脂質及脂蛋白，抗炎，抗血小板，抗血栓形成及細胞修飾作用，所有此等都可能有助於動脈粥樣硬化過程的益處，諸如減少

發育、減緩進展及增加動脈粥樣斑塊之穩定化。此等與EPA相關之效應的聚集貢獻可能有助於利用二十碳五烯酸乙酯在總體缺血事件中觀測到大量減少。

【0561】 在本研究中使用之每個總事件分析模型皆提供對後續事件的統計處理，具有一些獨特及重疊的優勢。儘管統計方法不同，但各個模型中發現的一致性證明研究結論及基礎結果數據的穩健性。

【0562】 總之，在具有良好控制之LDL-C及包括甘油三酸酯升高的心血管風險因素之經他汀治療之患者中，每天四克(即，2克，每天兩次投與)二十碳五烯酸乙酯顯著降低總缺血事件，並在各種不同的個別缺血終點中觀察到一致的益處。在此類患者中，二十碳五烯酸乙酯是一種重要的治療選項，以除由他汀療法所提供者以外，進一步減輕動脈粥樣硬化事件的總負擔。

實例4：二十碳五烯酸乙酯對經他汀治療之患者中缺血事件呈基線甘油三酸酯三分位數的函數關係的影響

【0563】 以下實例的目的是確定如實例1所述之REDUCE-IT試驗中之二十碳五烯酸乙酯減少患者缺血事件的程度，其為甘油三酸酯含量的函數。

【0564】 在如實例1中所述的REDUCE-IT試驗中，對患者進行篩選訪問以確定資格，包括測試經他汀穩定之甘油三酸酯含量。如果患者符合包括甘油三酸酯含量在內的納入及排除標準，則可以在隨後的隨機分組訪問中將他們納入研究。還從隨機分組訪問時抽取的血液中測量甘油三酸酯含量，但未將隨機分組值用於研究量化。隨機分組值並不總是落在先前在合格訪問中滿足的納入標準之內。總體而言，患者之基線甘油三酸酯含量為81 mg/dL至1401 mg/dL。

【0565】 然後根據患者之甘油三酸酯含量將其分類為三個三分位數。下三分位數範圍包括甘油三酸酯含量≥81至≤190 mg/dL且中值甘油三酸酯含量為163 mg/dL的患者，中三分位數範圍包括甘油三酸酯在> 190至≤250 mg/dL且中值甘油三酸酯含量為217 mg/dL的患者，並且上三分位數範圍包括甘油三酸酯含量>

250至≤1401 mg/dL且中值甘油三酸酯含量為304 mg/dL的患者。以下表34顯示包括按三分位數之甘油三酸酯類別的患者的基線特徵。

【0566】 表34.患者之基線特徵

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰劑 (N=4090)
年齡(歲數)	64	64
Fe男性，%	28.4%	29.2%
CV風險類別，%		
次要預防隊列	70.7%	70.7%
主要預防隊列	29.3%	29.3%
先前粥樣硬化心血管疾病，%	68.9%	69.3%
先前粥樣硬化腦血管疾病，%	15.7%	662 (16.2%)
先前粥樣硬化外周動脈疾病，%	9.5%	388 (9.5%)
LDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	74.0 (61.5 - 88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)
甘油三酸酯 (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)
甘油三酸酯類別 (按三分位數)*		
≥81至≤190 mg/dL	中值163 mg/dL	
>19至≤250 mg/dL	中值217 mg/dL	
>250至≤1401 mg/dL	中值304 mg/dL	

【0567】 圖47是森林圖，表明CV死亡、非致命性中風、非致命性心肌梗塞、冠狀動脈血運重建或需要住院的不穩定型心絞痛之主要複合終點的總事件(即，第一及後續)在跨整個甘油三酸酯範圍內以及每個定義的甘油三酸酯三分位數內的所有患者中均減少。類似地，圖48表明，在整個甘油三酸酯範圍內，達到主要複合終點之首次事件發生的時間均減少。

【0568】 總之，來自REDUCE-IT臨床試驗之在所有三分位數中具有基線甘油三酸酯含量(例如，介於81 mg/dl至1410 mg/dl之間)的患者，而不論其特定的甘油三酸酯基線含量如何，都受益於每天投與4克二十碳五烯酸乙酯，並且在主要及關鍵次要複合終點中不僅在首次發生心血管事件的時間上，而且總心血管事件均有統計學上的顯著降低。

【0569】 REDUCE-IT臨床試驗的結果表明，與二十碳五烯酸乙酯之投與相關聯的顯著心血管益處。預期許多因素有助於顯著降低心血管風險。無意於受任何特定理論之束縛，其中的一個促成因素可能與投與給患者之二十碳五烯

酸乙酯的劑量及劑型有關，這與先前的ω-3脂肪酸研究明顯相反。另一個影響因素可能與患者的血壓有關。例如，對於多種比較未進行調整之預先指定之對二十碳五烯酸乙酯的探索性分析顯示，經安慰劑校正之自基線之收縮壓平均減少為1.3 mm Hg (95% CI，0.9至1.6)及舒張壓平均減少為0.5 mm Hg (95% CI，0.3到0.7)，如圖49所示。圖49顯示藉由混合效應模型對ITT群體進行的基線血壓隨時間變化之重複測量分析(二十碳五烯酸乙酯：n = 4089，安慰劑：n = 4091，每位患者的最大觀察次數= 6)。此等差異似乎不大，但可以預期，它們可能有助於二十碳五烯酸乙酯的益處。進一步預期，生物標誌物(例如，EPA與花生四烯酸之比率)及血壓亦可以提供對二十碳五烯酸乙酯之作用的理解以及對於觀察到之心血管風險降低的潛在機理洞察。此外，與長期臨床試驗一樣，研究藥物依從性會隨時間而減弱。然而，儘管減弱，但對總事件的治療效果卻長期維持，如圖50所示。

實例5：經他汀治療之高甘油三酸酯血症患者的血漿及血清EPA含量

【0570】 血漿及血清是診斷性血液測試中常規使用的血液的不同組分。當從患者身上取血時，可以用抗凝血因素處理血液以獲得血漿樣品，或者可以使血液凝結，留下剩餘的液體(即，血清樣品)。血漿及血清樣品均可用於測試。儘管在臨床研究中血漿及血清均已被單獨用於量化Ω-3脂肪酸的血液含量，但比較來自同一患者的血漿及血清樣品的很少研究報告不一致的結果，尤其是在非禁食條件下。例如，一些研究發現血漿及血清中的脂肪酸含量沒有差異，而另一些研究指出患者在抽血前禁食時的差異。

【0571】 下列研究的目的為評價在禁食及非禁食條件下，接受他汀藥物且有或無每天4 g二十碳五烯酸乙酯之中度高甘油三酸酯血症患者的血清及血漿EPA濃度之間的關係。

方法

【0572】 研究設計：以下研究亦稱為值研究，是一項平行組，隨機，前瞻性，為期12週的平行臂臨床試驗。如圖46所示，將經他汀治療之患者以2：1隨機分組至每天4 g的二十碳五烯酸乙酯或常規護理中，持續至少13週。在基線、安全性訪問(≥8週)以及禁食期間及第12週後脂肪耐受性訪問時對患者進行評估。該研究之機構目標包括確定EPA對VLDL產生速率及肝分解代謝以及對VLDL轉化為中等密度脂蛋白(IDL)及LDL的轉化率的影響。臨床目標包括EPA對餐後高甘油三酸酯血症的影響及其與VLDL產生及肝清除的比例。在值的事後分析中，報告4 g/天二十碳五烯酸乙酯對血漿及血清EPA含量的影響及其相關性。

【0573】 患者：該研究限於高加索人，定義為每4個高加索祖父母中有3個。由於高加索人及非裔美國人之間甘油三酸酯代謝的已知差異而進行限制，這限制因種族之可能的效果改變。在整個研究期間，所有研究參與者都必須接受他汀(被稱為常規護理)，目前未接受他汀治療的人應在研究入組前加入他汀。要求參與者的經他汀治療之甘油三酸酯含量大於200 mg/dL且小於或等於500 mg/dL，或者經他汀治療之甘油三酸酯含量大於150 mg/dL且小於或等於500 mg/dL加上經他汀治療之HDL-C含量，男性小於45 mg/dL，女性小於55 mg/dL。其他納入標準包括年齡，要求患者年齡在21至75歲之間，願意遵守研究程序，以及同意在研究期間不參與其他臨床實驗或捐贈血液製品。排除標準包括體重指數(BMI)大於或等於40 kg/m^2或小於20 kg/m^2、糖尿病史或未確診糖尿病的證據、心肌梗塞病史、導致住院之不穩定型心絞痛、冠狀動脈搭橋移植手術、經皮冠狀動脈介入治療、失控的心律不齊、頸動脈手術或支架置入、中風、短暫性腦缺血發作、頸動脈血運重建、在基線之6個月內的血管內手術或外科手術、或已知家族性脂蛋白脂酶受損或缺乏。已知對魚或魚油的嚴重過敏、對二十碳五烯酸乙酯或魚油的不耐受或禁忌症、以及對降低劑量之ω-3脂肪酸產品的甘油三酸酯無效亦為排除標準。每天接受非他汀改變脂質藥物治療之患者在洗出期

後被允許參與研究，前提是首次實驗訪問是在停止改變脂質治療後至少6週。

EPA含量的定量

【0574】 樣品收集：將用於血漿分析之血液收集到在冰上預冷的EDTA管中。收集血液後，立即將試管再次置於冰上。在收集的30分鐘內，使用冷卻至4°C之離心機以3,000 rpm分離血漿15分鐘。將血漿收集到冷凍管中，以便在-70°C下長期儲存，直至實驗室分析為止。將血清收集到血清分離管中，並在室溫下離心，然後在-70°C的條件下儲存在冷凍管中。在第13週後進行的脂肪耐受性測試期間收集進食狀態的樣品。在參與者消耗50 g重奶油/m^2身體表面積之前及之後的2、4、6、8及10小時時收集樣品。

【0575】 二十碳五烯酸的LC-MS/MS定量：使用與Braeckman等人，Clinical Pharmacology in Drug Development vol. (3)(2), 第101-108頁， 2014中所述之彼等大致類似的方法獲得表36中所呈現之EPA血漿及血清濃度，該文獻中之方法用於測量紅血球中之EPA及血清含量。簡而言之，Braeckman描述藉由酸/甲醇/氯仿萃取，然後離心，來分離EPA血漿及紅血球樣品，並在確認脂質完全水解及轉移甲基化後，藉由異己烷及固相萃取(即，酸/甲醇，50°C過夜)純化。血漿及紅血球中EPA的定量基於在轉移甲基化過程中形成的EPA甲酯。使用液相層析-串聯質譜法(LC-MS/MS)測量EPA濃度。使用層析系統分離分析物。定量使用亞麻酸$^{13}C_{18}$作為內標。

患者

【0576】 如表35所示，該臨床試驗中之患者在年齡、性別、BMI、血漿脂質濃度及載脂蛋白E (ApoE)基因型方面匹配良好。

【0577】 表35.患者人口統計學及基線特徵

參數	常規護理 (n=8)	二十碳五烯酸乙酯 4克/天 (n=12)	差異之*P*值
年齡，平均值(SD)，歲數	53 (14)	56 (8)	0.57
性別，男性，n (%)	5 (62.5)	11 (91.7)	0.11
BMI，平均值(SD)，kg/m^2	32.4 (4.0)	30.6 (3.6)	0.31
總膽固醇，平均值(SD)，mg/dL	173 (37)	173 (30)	0.99
甘油三酸酯，平均值(SD)，mg/dL	221 (63)	232 (78)	0.75
LDL-C，平均值(SD)，mg/dL	91 (31)	88 (33)	0.83
非-HDL-C，平均值(SD)，mg/dL	135 (35)	134 (26)	0.94
HDL-C，平均值(SD)，mg/dL	37 (5)	38 (7)	0.74

【0578】 常規護理組中有8名患者，每天4 g二十碳五烯酸乙酯組中有12名患者，其中每組中的一名參與者提早中斷研究，導致常規護理組中有7例可評估的參與者及每天4 g二十碳五烯酸乙酯組中有11例可評估的參與者，如圖52所示。中斷的原因是不願接受某些研究程序(常規護理組)及由於靜脈通路困難而自行撤回(每天4 g二十碳五烯酸乙酯組)。

血清及血漿中之EPA濃度

【0579】 表36提供在各種條件下在血清對血漿中測得的平均EPA濃度。

【0580】 表36.在血漿vs血清中測得之EPA濃度

		EPA濃度(μg/mL)	
測試條件	**n**	**血清**	**血漿**
總計	165	132.7 ± 103.1	148.2 ± 112.4
二十碳五烯酸乙酯	101	188.9 ± 92.5	202.1 ± 97.7
常規護理(無IPE)	64	44.2 ± 32.2	63.1 ± 75.3
空腹	57	107.2 ± 105.4	122.7 ± 111.3
進食	108	146.2 ± 99.7	161.7 ± 111.0
研究第0天	20	29.7 ± 15.9	39.5 ± 33.7
研究第56天	19	152.1 ± 103.7	173.4 ± 113.9
研究第84天	18	146.0 ± 118.3	161.5 ± 115.1
研究第91天: 0 h	18	126.3 ± 86.9	154.9 ± 119.6
研究第91天: 2 h	18	143.9 ± 99.2	153.8 ± 102.1
研究第91天: 4 h	18	153.1 ± 106.2	164.8 ± 115.8
研究第91天: 6 h	18	157.1 ± 104.5	166.0 ± 116.3
研究第91天: 8 h	18	149.5 ± 108.1	167.0 ± 114.6
研究第91天: 10 h	18	147.4 ± 103.2	163.6 ± 112.2

值表示平均值±SD/SE。

n表示樣品數。

【0581】 用二十碳五烯酸乙酯治療導致EPA濃度增加約3至5倍。在所有條件下，EPA之血清測量值均與血漿測量值相似。因為在餐後時間點沒有觀察到差異，所以將此等數據合併並作為進食狀態數據包括在內。在空腹對進食狀態之血清及血漿樣品中，EPA治療對常規護理之效果分析表明，在所有情況下均未觀察到差異。

血清及血漿中之EPA含量之關係

【0582】 使用單變量及多變量回歸模型來分析EPA之血漿濃度呈EPA之血清濃度的函數關係。單變量模型顯示，血漿EPA濃度強烈依賴於血清EPA：斜率(m)= 1.0492 (p <0.0001)及截距(b)= 3.0070 (p> 0.050) (n = 159； AIC = 1591.5)，如表37所示。

【0583】 表37 評價血漿對血清EPA濃度之間關係的回歸模型

	n	斜率 (m)	p-值	b	p-值	AIC
單變量模型： 血漿vs 血清EPA	159	1.0492	<0.0001	3.0070	0.5209	1591.5
MV模型1： 血漿 vs 血清EPA	159	1.0546	<0.0001	3.0804	0.5115	1595.9
空腹效果	^	-0.02101	0.5845	^	^	^
MV模型2： 血漿 vs 血清EPA	159	0.9435	<0.0001	5.9188	0.3175	1593.3
治療效果：二十碳五烯酸乙酯	^	0.09662	0.3896	^	^	^
MV模型3: 血漿 vs 血清EPA	155	1.0894	<0.0001	3.7315	0.4312	1554.7
ApoE基因型：E2	^	-0.04270	0.3770	^	^	^
E4	^	-0.1126	0.0043	^	^	^
MV模型4: 血漿 vs 血清EPA	155	1.0884	<0.0001	3.7391	0.4327	1550.4
合併之apoE2及apoE4	^	-0.08785	0.0106	^	^	^
MV模型5：血漿 vs 血清EPA (性別:男性)	159	1.0517	<0.0001	4.2101	0.3736	1591.6
性別：女性	^	-0.1524	0.0905	^	^	^
MV模型6：血漿 vs 血 清 EPA (TG<200 mg/dl)	159	1.0490	<0.0001	2.8076	0.5505	1595.5
TG>= 200 mg/dl	^	0.005110	0.9237	^	^	^
MV模型7：血漿 vs	159	1.0385	<0.0001	2.5198	0.5979	1595.1

血清EPA（體重<91.5kg)						
體重> 91.5 kg	^	0.03535	0.4862	^	^	^
MV模型8：血漿vs血清EPA BMI < 31 kg/m^2	159	1.0501	<0.0001	0.001902	0.9703	1595.6
BMI > 31 kg/m^2	^	0.001902	0.9703	^	^	^

^數據不可用。

【0584】 藉由向模型中添加協變量來評價禁食對進食狀態的影響，繼續顯示，血漿EPA對血清EPA的強烈依賴性(m = 1.0546，p <0.0001)，在禁食狀態下的斜率沒有差異(p = 0.58；AIC = 1595.9)。類似地，血漿與血清EPA濃度之間的關係(m = 0.9435； p <0.0001)與對照相比，不受二十碳五烯酸乙酯治療影響(p = 0.39；AIC = 1593.3)。

【0585】 血漿EPA濃度亦依賴於ApoE3患者中的EPA血清濃度(m = 1.0884；p <0.0001；n = 155)。ApoE4基因型顯著影響斜率(m = -0.1126；p> 0.0043)。組合ApoE2及ApoE4組亦顯示，對血漿與血清EPA斜率之顯著影響(m = 0.08785； p = 0.0106)。

【0586】 相比之下，表42顯示，當按性別、甘油三酸酯濃度高於及低於200 mg/dL、體重高於及低於中值91.5 kg、BMI高於及低於中值31 kg/m^2對研究群體分類別時，觀察到對於定義血漿對血清EPA濃度之斜率無影響。

結論

【0587】 該研究評估在禁食及非禁食條件下，每天接受4 g二十碳五烯酸乙酯或常規護理的經他汀治療之高甘油三酸酯血症患者的血清及血漿中EPA濃度隨時間之相關性。比較來自同一時間點患者的血漿及血清樣品中的EPA濃度，發現與血清相比血漿中的EPA濃度相似，而與空腹情況、每天4克二十碳五烯酸乙酯治療或餐後時間點無關。回歸分析顯示，血漿及血清中EPA濃度之間存在強線性關係，在研究之所有時間點中，所有患者在禁食及非禁食條件下均保持此種線性關係。

【0588】 在臨床研究中，血漿及血清都已被單個地用於量化EPA含量，但是很少有研究比較過匹配血漿及血清樣品中的脂質生物標誌物。代謝組學譜研究發現，人血漿及血清的蛋白質/肽含量顯著不同，但脂質及脂肪酸組成(包括磷脂中的ω-3脂肪酸)相似。一些脂質組學譜研究已注意到，空腹患者血清中的EPA濃度高於血漿，但在非空腹條件下的EPA濃度相似。相反，本分析發現在禁食及非禁食條件下，血漿及血清中EPA濃度具有顯著相關性。

【0589】 該研究提供數據集，以探索在不同條件下血漿及血清中EPA濃度的關係。本分析的優勢包括空腹及非空腹條件下基線甘油三酸酯含量範圍廣泛的患者，藉由提供脂肪餐擴大甘油三酸酯範圍以及在投與或不投與大劑量EPA下評估接受他汀治療之患者產生的寬範圍EPA濃度。

【0590】 總之，該研究表明，在一系列測試條件下，包括禁食與進食狀態，高劑量EPA治療與無EPA之標準護理下，及餐後時間安排，經他汀治療之中度高甘油三酸酯血症患者之血清及血漿中EPA測量值高度相關。重要的是，此等資料表明，可以將以上實例1中描述的REDUCE-IT試驗中之EPA測量值與評估每天4克二十碳五烯酸乙酯的先前研究中之EPA測量值進行比較。

實例6：二十碳五烯酸與花生四烯酸之比率在心血管疾病中的效用

【0591】 這是在實例1中更詳細地描述的臨床試驗REDUCE-IT中的後續研究。簡而言之，REDUCE-IT是一項每天投與4 g二十碳五烯酸乙酯相對於安慰劑的3b期隨機，雙盲，安慰劑對照試驗。隨機分組按心血管疾病風險層級(即，次要預防隊列或主要預防隊列)、使用或不使用依替米貝以及按地理區域進行分層。主要終點是心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或不穩定型心絞痛的複合。關鍵次要終點是心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風。

【0592】 在魚油中發現的最常見的長鏈ω-3脂肪酸包括EPA、DHA、α-亞

麻酸、STA及DPA。在此等ω-3脂肪酸中，AA的前體α-亞麻酸最為突出。由於魚油補充劑中α-亞麻酸的重要性，人們越來越關注瞭解在患者的血清及/或血漿中高含量的AA (α-亞麻酸的代謝產物)與EPA的影響，以及是否這繼而提供有關患者發生心血管事件風險的見解。具體而言，工作集中在理解EPA與AA之比率是否在調節發炎過程中發揮作用，以及是否在影響包括動脈粥樣硬化及其他心血管疾病在內的發炎性疾病的發展及嚴重程度中發揮作用。

【0593】 重要的是，尚未在大型的前瞻性研究中確定用於識別處在風險中之患者或基於EPA：AA比率之介入的臨床有用閾值。由於不同的飲食習慣，不同的文化及地區具有不同的EPA及AA含量，這不僅影響EPA：AA比率，而且影響心血管風險，這使情況變得複雜。EPA：AA比率及EPA治療之大多數研究皆為在日本患者中進行的，這一事實突顯這種地區差異的可能性。因此，西方人口的數據匱乏。

【0594】 以下研究的目的是檢查每天投與4克二十碳五烯酸乙酯對REDUCE-IT試驗中所募集之患者的EPA：AA比率的影響。具體而言，本研究專注於評估EPA：AA比率作為患者心血管風險的可靠獨立標誌物的潛在可用性。

結果

【0595】 對REDUCE-IT臨床試驗結果的分析明確EPA及/或EPA：AA比率與心血管結果之間的關係。本試驗評價每天4克二十碳五烯酸乙酯相對於安慰劑對8179名隨機分組之經他汀治療之患者的心血管結果的潛在益處，該等患者具有控制在41至100 mg/dL之LDL-C，升高之甘油三酸酯135至500 mg/dL，以及已確定之心血管疾病(次要預防隊列)或糖尿病及至少一種其他心血管風險因素(主要預防隊列)。在二十碳五烯酸乙酯治療組中，EPA含量自基線的中值26 μg/mL增加到1年時的中值144 μg/mL，增加394%。

【0596】 REDUCE-IT的結果表明，在4.9年的中位隨訪時間中，二十碳五

烯酸乙酯在首次發生MACE(心血管死亡、非致命性MI、非致命性中風、冠狀動脈血運重建或需要住院的不穩定型心絞痛)的主要複合終點中與25%的統計學顯著相對危險度降低相關(HR，0.75；95% CI，0.68，0.83；P < 0.001)以及在關鍵的次要複合終點(心血管死亡、非致命性MI或非致命性中風)中與26%的統計學顯著相對危險度降低相關(HR，0.74；95% CI，0.65， 0.83；P <0.001)。在主要及關鍵次要終點，這分別代表4.8%及3.6%的絕對組間差異，以及在4.9年內需要治療的21及28例的絕對數字。這伴隨著心血管死亡減少20% (HR，0.80； 95% CI，0.66，0.98； P = 0.03)，MI減少31% (HR，0.69； 95% CI，0.58，0.81； P <0.001)及中風減少28% (HR，0.72； 95% CI，0.55，0.93； P = 0.01)。

【0597】 關於安全性，各治療組之間的總不良事件發生率相似。從數值上講，二十碳五烯酸乙酯中有與出血有關之更嚴重的不良事件，但總發生率很低(二十碳五烯酸乙酯為2.7%，而安慰劑為2.1%，P = 0.06)，未觀察到致命出血，且經裁決之出血性中風或嚴重的中樞神經系統或胃腸道出血無顯著增加。雖然發病率很低，但在二十碳五烯酸乙酯組中觀察到心房纖顫或撲動的住院率顯著更高(二十碳五烯酸乙酯為3.1%，而安慰劑為2.1%，P = 0.004)。然而，如前所述，中風的相對危險度降低28%。此外，心源性猝死及心臟驟停的三級終點在二十碳五烯酸乙酯組相對於安慰劑分別降低31% (HR，0.69； 95% CI，0.50，0.96)及48% (HR，0.52； 95% CI，0.31，0.86)，這表示，雖然心房纖顫/撲動略有增加，但對室性心律不齊有潛在益處。

結論

【0598】 該研究表明，EPA:AA比率是未來心血管事件的有力標誌物。特別地，可以預期，未來分析可以提供關於EPA:AA比率與動脈粥樣硬化疾病的關聯的額外資訊。此外，雖然先前的研究集中於評估DHA:AA比率用作具有心血管事件風險之患者之評估的影響，但本研究的結果表明DHA:AA比率的預後價值很

小，這表明採用EPA (而不是DHA)治療可能是調節EPA:AA比率並降低心血管風險的最佳介入措施。至關重要的是，本研究表明，高純度EPA的治療可以提高EPA:AA之比率，並與更好的臨床結果相關聯。

實例7：測量血清及血漿樣品中總脂肪酸含量的方法

【0599】 該研究旨在確定人血清及血漿樣品中的總EPA、DHA、DPA及AA含量。本研究的樣品是從上文實例1中所述的REDUCE-IT臨床試驗的彼等受試者中獲得的。

【0600】 本研究的目的是開發(1)測量人血漿及血清中EPA、DHA、DPA及AA的總含量的方法，以及(2)評估每天投與4 g二十碳五烯酸乙酯給REDUCE-IT試驗中之患者對其總EPA、DHA、DPA及AA含量的效應。

方法

【0601】 血清及血漿樣品獲自實例1所述的REDUCE-IT試驗的患者。具體而言，樣品獲自以下兩組：

第1組：AMR101 (> 96% E-EPA)每天4 g(每天四個1000 mg膠囊)

第2組：安慰劑(每天四個膠囊)

【0602】 使用與關於血清及血漿中EPA之申請書中其他地方所述之彼等方法大致相似的方法，測量血清及血漿樣品中的總EPA、總DHA、總DPA及總AA含量的定量。(請參見實例5)。本研究評估EPA、DHA及DPA的含量，以及它們隨時間如何變化。本實驗還將提供與血清及/或血漿中脂肪酸的各種比率有關的數據。例如，EPA及DPA與AA之比率，EPA與AA之比率或EPA及DPA與DHA的比率。

【0603】 EPA隨時間變化的匯總：在訪問2(第0天；隨機分組)時，AMR101及安慰劑組的中值EPA為26.1 μg/mL。在訪問4(第360天)時，AMR101組的中值EPA為144.0 μg/mL(與基線相比變化112.6 μg/mL [393.5%])，而在安慰劑組中的中

值EPA為23.3 μg/mL(與基線相比變化-2.9 μg/mL [-12.8%])。

【0604】 DHA隨時間變化的匯總：在訪問2(第0天；隨機分組)時，AMR101的中值DHA為66.3 μg/mL，而安慰劑組中的中值DHA為65.8 μg/mL。在訪問4(第360天)時，AMR101組的中值DHA為60.3 μg/mL(與基線相比變化-5.8 μg/mL [-9.6%])，而在安慰劑組中的中值DHA為62.4 μg/mL(與基線相比變化-3.8 μg/mL [-6.5%])。

【0605】 DPA隨時間變化的匯總：在訪問2(第0天；隨機分組)時，AMR101的中值DPA為18.6 μg/mL，而安慰劑組中的中值DPA為18.3 μg/mL。在訪問4(第360天)時，AMR101組的中值DPA為42.8 μg/mL(與基線相比變化23.7 μg/mL [128.7%])，而在安慰劑組中的中值DHA為18.9 μg/mL(與基線相比變化0.3 μg/mL [1.6%])。

實例8：投與二十碳五烯酸乙酯後受試者之血漿及血清EPA含量

【0606】 本研究旨在確定上文實例1中所述之REDUCE-IT臨床試驗中按EPA三分位數分層的受試者之間的相對危險度降低(RRR)。樣品係獲自彼等受試者且至少根據實例7中所述之方法測定人血清及血漿樣品中之總EPA及AA含量。

【0607】 本研究的目的是評估以每天4 g投與二十碳五烯酸乙酯給實例1之REDUCE-IT試驗之患者的影響。更具體而言，對實例1之REDUCE-IT試驗之患者按他們的EPA含量進行分層為三分之一。分層後，目標是確定具有三種不同三分位數之EPA含量的患者之間的RRR是否不同。對於如表38-43以及圖52、53及56-59所示收集的數據，三分位數是根據與安慰劑相比在二十碳五烯酸乙酯投與後1年、2年及最後一次訪問時從受試者收集的數據建立。數據表示為1年、2年、3年及研究結束值的平均值。使用匯總及非匯總統計方法進一步分析數據。

結果

【0608】 該研究的結果表明，較高的血液EPA含量與更大的心血管風險降

低相關。特別地，與下三分位數及安慰劑對照相比，來自中三分位數及上三分位數的患者展現心血管疾病風險降低，這表明EPA含量與心血管疾病風險降低之間存在聯繫。

【0609】 收集數據，以確定與二十碳五烯酸乙酯及安慰劑組的基線相比，投與二十碳五烯酸乙酯及安慰劑之受試者之EPA血液含量。表38顯示在投與二十碳五烯酸乙酯或安慰劑後一年時受試者中EPA血液含量與基線相比的三級分析結果。投與二十碳五烯酸乙酯的一年後，受試者血液中的EPA含量增加114.9 μg/mL (自26.1 μg/mL增加至144.0 μg/mL)，而接受安慰劑之受試者之血液EPA含量卻下降2.8 μg/mL(自26.1 μg/mL至23.3 μg/mL)。此等結果表明，與接受安慰劑對照之受試者相比，投與二十碳五烯酸乙酯之受試者具有更高的EPA血液含量。

【0610】 表38.在1年時受試者之EPA血液含量的三級分析結果

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) 中值		安慰劑 (N=4090) 中值		第1年時之組間差異中值	
三級探索性生物標誌物	基線	第1年	基線	第1年	自基線之絕對變化	P-值
EPA (μg/mL)	26.1	144.0	26.1	23.3	+114.9	<0.0001

【0611】 此外，較高的EPA血液含量與更大的心血管風險降低相關，如表39所示。經安慰劑及二十碳五烯酸乙酯治療之受試者根據EPA三分位數進行分層，其中最低的EPA三分位數為小於或等於114.7 μg/mL之EPA血液含量，中間的EPA三分位數是大於114.7 μg/mL至小於或等於189 μg/mL的EPA血液含量，最高的EPA三分位數是大於189 μg/mL的EPA血液含量。對於主要終點，與安慰劑相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.65之HR(最低vs.安慰劑為0.84，中等vs.安慰劑為0.72，最高vs.安慰劑為0.65)。對於關鍵次要終點，與安慰劑相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.65之HR(最低vs.安慰劑為0.89，中等vs.安慰劑為0.65，最高vs.安慰劑為0.65)。

【0612】 表39.與安慰劑組相比，二十碳五烯酸乙酯組中按三分位數劃分的EPA血液含量

終點 參數 時間點	HR (95% CI)	P-值
主要終點		
二十碳五烯酸三分位數		
最低vs 安慰劑	0.84 (0.72, 0.98)	<.0001
中間vs 安慰劑	0.72 (0.62, 0.85)	<.0001
最高 vs 安慰劑	0.65 (0.55, 0.76)	<.0001
關鍵次要終點		
二十碳五烯酸三分位數		
最低vs 安慰劑	0.89 (0.74, 1.07)	0.0020
中間vs 安慰劑	0.65 (0.53, 0.79)	<.0001
最高 vs 安慰劑	0.65 (0.54, 0.80)	<.0001

註釋：第1年、第2年及最後一次訪問EPA含量的治療中平均值；如果在所有三次訪問中均缺失EPA，則排除患者。

【0613】 表45顯示，與具有較低EPA/AA比率之受試者相比，達成較高EPA/AA比率之受試者具有更大的心血管風險降低。經安慰劑及二十碳五烯酸乙酯治療之受試者根據EPA/AA三分位數進行分層，其中最低的EPA/AA三分位數為小於或等於0.373068 μg/mL之EPA/AA血液含量比，中間的EPA/AA三分位數是大於0.373068 μg/mL至小於或等於0.727974 μg/mL的EPA/AA血液含量比，最高的EPA/AA三分位數是大於0.727974 μg/mL的EPA/AA血液含量比。對於主要終點，與安慰劑相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.67之HR(最低vs.安慰劑為0.83，中等vs.安慰劑為0.70，最高vs.安慰劑為0.67)。對於關鍵次要終點，與安慰劑相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.61之HR(最低vs.安慰劑為0.94，中等vs.安慰劑為0.61，最高vs.安慰劑為0.65)。

【0614】 表40.與安慰劑組相比，二十碳五烯酸乙酯組中按三分位數劃分的EPA/AA比率

終點 參數 時間點	HR (95% CI)	P-值
主要終點		
EPA/AA比率		
最低vs 安慰劑	0.83 (0.71, 0.97)	<.0001
中間vs 安慰劑	0.70 (0.59, 0.82)	<.0001
最高 vs 安慰劑	0.67 (0.57, 0.79)	<.0001
關鍵次要終點		
EPA/AA比率		
最低vs 安慰劑	0.94 (0.78, 1.13)	0.0076
中間vs 安慰劑	0.61 (0.49, 0.75)	<.0001
最高 vs 安慰劑	0.65 (0.54, 0.80)	<.0001

註釋：第1年、第2年及最後一次訪問EPA含量的治療中平均值；如果在所有三次訪問中均缺失EPA，則排除患者。

【0615】 如表46所示，合併來自受試者之數據進一步表明，更高的EPA血液含量與更大的心血管風險降低相關。將接受安慰劑或二十碳五烯酸乙酯之受試者合併並且然後根據EPA/AA三分位數，其中最低的EPA/AA三分位數為小於或等於31.305 μg/mL之EPA/AA血液含量比，中間的EPA/AA三分位數是大於31.305 μg/mL至小於或等於118.1 μg/mL的EPA/AA血液含量比，最高的EPA/AA三分位數是大於118.1 μg/mL的EPA/AA血液含量比。對於主要終點，與其他三分位數相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.65之HR (最高vs.最低0.65，最高vs.中間0.80，中間vs.最低0.81)。對於關鍵次要終點，與其他三分位數相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.65之HR(最高vs.最低0.61，最高vs.中間0.78，中間vs.最低0.78)。

【0616】 表42.與安慰劑組相比，二十碳五烯酸乙酯組中按三分位數劃分的合併之EPA血液含量

終點 參數 時間點	HR (95% CI)	計數(AMR101:安慰劑)	P-值
主要終點			
二十碳五烯酸			
中間vs 最低	0.81 (0.71, 0.92)	2330 (946:1384) vs 2331 (285:2046)	0.0007
最高 vs 中間	0.80 (0.70, 0.92)	2330 (2286:44) vs 2330 (946:1384)	0.0018
最高 vs 最低	0.65 (0.57, 0.74)	2330 (2286:44) vs 2331 (285:2046)	<.0001
關鍵次要終點			
二十碳五烯酸			
中間vs 最低	0.78 (0.67, 0.91)	2330 (946:1384) vs 2331 (285:2046)	0.0009
最高 vs 中間	0.78 (0.65, 0.92)	2330 (2286:44) vs 2330 (946:1384)	0.0046
最高 vs 最低	0.61 (0.51, 0.71)	2330 (2286:44) vs 2331 (285:2046)	<.0001

註釋：第1年、第2年及最後一次訪問EPA及AA含量的治療中平均值；如果在所有三次訪問中均缺失EPA及AA，則排除患者。

【0617】 圖52顯示表42中所示數據的代表性Kaplan-Meier曲線。與最低EPA三分位數相比，中間EPA三分位數具有29%的RRR，且最高EPA三分位數具有43%的RRR。與中間的EPA三分位數相比，最高的EPA三分位數具有30%的RRR。

【0618】 如表43所示，合併來自受試者之數據進一步表明，與具有較低EPA/AA比的彼等受試者相比，達成EPA/AA比的受試者具有更大的心血管風險降低。將經安慰劑及二十碳五烯酸乙酯治療之受試者合併並且根據EPA/AA三分位數進行分層，其中最低的EPA/AA三分位數為小於或等於0.084337 μg/mL之EPA/AA血液含量比，中間的EPA/AA三分位數是大於0.084337 μg/mL至小於或等於0.395187 μg/mL的EPA/AA血液含量比，最高的EPA/AA三分位數是大於0.395187 μg/mL的EPA/AA血液含量比。對於主要終點，與其他三分位數相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.64之HR (最高vs.最低0.64，最高vs.中間0.84，中間vs.最低0.77)。對於關鍵次要終點，與其他三分位數相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.57之HR (最高vs.最低0.57，最高vs.中間0.75，中間vs.

最低0.76)。

【0619】 表43.與安慰劑組相比，二十碳五烯酸乙酯組中按三分位數劃分的合併之EPA/AA比

終點 參數 時間點	HR (95% CI)	計數(AMR101:安慰劑)	P-值
主要終點			
EPA/AA比率			
中間vs 最低	0.77 (0.67, 0.87)	2270 (936:1334) vs 2270 (272:1998)	<0.0001
最高 vs 中間	0.84 (0.73, 0.96)	2269 (2226:43) vs 2270 (936:1334)	0.0118
最高 vs 最低	0.64 (0.56, 0.73)	2269 (2226:43) vs 2270 (272:1998)	<.0001
關鍵次要終點			
EPA/AA比率			
中間vs 最低	0.76 (0.65, 0.89)	2270 (936:1334) vs 2270 (272:1998)	0.0003
最高 vs 中間	0.75 (0.63, 0.89)	2269 (2226:43) vs 2270 (936:1334)	0.0016
最高 vs 最低	0.57 (0.48, 0.68)	2269 (2226:43) vs 2270 (272:1998)	<.0001

第1年、第2年及最後一次訪問EPA及AA含量的治療中平均值；如果在所有三次訪問中均缺失EPA及AA，則排除患者。

【0620】 圖53顯示在ITT群體中由EPA三分位數分層的受試者中達到主要複合終點的時間的代表性Kaplan-Meier曲線。將接受二十碳五烯酸乙酯之受試者之EPA血液含量與接受安慰劑之受試者之EPA血液含量進行比較。EPA三分位數是低於或等於116.9 μg/mL的低EPA血液含量三分位數，大於116.9 μg/mL至小於或等於190.55 μg/mL的中間EPA血液含量三分位數及大於190.55 μg/mL的最高EPA血液含量三分位數。對於ITT群體中的主要複合終點，所有三分位數中之受試者均展現至少0.63的HR(最高vs.安慰劑為0.63，中等vs.安慰劑為0.74，最低vs.安慰劑為0.85)。

【0621】 圖54還示出意向治療ITT群體(合併二十碳五烯酸乙酯與安慰劑組)的受試者中，按EPA三分位數主要複合終點發生時間的又一代表性Kaplan-Meier曲線。受試者根據EPA三分位數進行分層，其中最低的EPA三分位數為小於或等於31.733 μg/mL之EPA血液含量，中間的EPA三分位數是大於31.733 μg/mL至小於或等於120.175 μg/mL的EPA血液含量，最高的EPA三分位數

是大於120.175 μg/mL的EPA血液含量。對於主要複合終點，與最低的三分位數相比，高三分位數的受試者展現0.64之HR，而與最低的三分位數相比，中三分位數的受試者展現0.79之HR。(最低vs.安慰劑0.84，中間vs.安慰劑0.72，及最高vs.安慰劑0.65)。

【0622】 圖55還示出意向治療ITT群體的受試者中，達到主要複合終點EPA/AA三分位數之時間的甚至又一代表性Kaplan-Meier曲線。經安慰劑及二十碳五烯酸乙酯治療之受試者根據EPA/AA三分位數進行分層，其中最低的EPA/AA三分位數為小於或等於0.3845 μg/mL之EPA/AA血液含量比，中間的EPA/AA三分位數是大於0.3845 μg/mL至小於或等於0.7403 μg/mL的EPA/AA血液含量比，最高的EPA/AA三分位數是大於0.7403 μg/mL的EPA/AA血液含量比。對於主要終點，與其他三分位數相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.63之HR (最高vs.安慰劑為0.70，最高vs.安慰劑為0.63，及最低vs.安慰劑為0.88)

【0623】 圖56還示出意向治療ITT群體的受試者中，達到主要複合終點EPA/AA三分位數之時間的甚至又一代表性Kaplan-Meier曲線。將經安慰劑及二十碳五烯酸乙酯治療之受試者合併並且根據EPA/AA三分位數進行分層，其中最低的EPA/AA三分位數為小於或等於0.0857 μg/mL之EPA/AA血液含量比，中間的EPA/AA三分位數是大於0.0857 μg/mL至小於或等於0.4053 μg/mL的EPA/AA血液含量比，最高的EPA/AA三分位數是大於0.4053 μg/mL的EPA/AA血液含量比。對於主要終點，與其他三分位數相比，所有三分位數中之受試者展現至少0.63之HR(最高vs.最低0.63，及中間vs.最低0.79)。

【0624】 圖57及58分別顯示來自ITT群體按EPA三分位數分層的具有外周動脈疾病(PAD)史的受試者之主要及次要複合終點的代表性森林圖。EPA三分位數是低於或等於20 μg/mL的低EPA血液含量三分位數，大於20 μg/mL至小於或等於34.2 μg/mL的中間EPA血液含量三分位數及大於34.2 μg/mL的最高EPA血液含

量三分位數。如圖57及圖58所示，此等分析未提示在患有外周動脈疾病之受試者之主要及關鍵次要終點的基線EPA三分位數方面的差異治療效果。

結論

【0625】 總體地，來自該研究的數據證明較高的血液EPA含量與更好的結果相關(例如，降低的心血管事件風險)。投與二十碳五烯酸乙酯之患者在主要及次要預防終點均展現較高的血液EPA含量，並且亦展現心血管事件之減少。

【0626】 另外，按EPA三分位數在基線後一年時的主要及關鍵次要終點分析未提供達成之一年EPA與結果之間的關聯的跡象。在一年及最後一次訪問時對兩個基線後值進行平均亦未顯示事件曲線的分離。然而，中三分位數曲線及上三分位數曲線開始與下三分位數曲線分離，特別是對於主要終點。例如，平均上EPA三分位數相對低於上三分位數的平均EPA含量之進一步分析達成顯著性，特別是對於主要終點(達成之平均EPA> 181 mg/L vs sl81 mg/L：HR為0.842；95% CI ：0.707至1.003)，這表明較高的EPA含量與更大的CV風險降低之間可能存在關聯。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g二十碳五烯酸(EPA)或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯，持續一段時間以有效地使該受試者之血清及/或血漿EPA含量增加至至少約115 mg/L。

【請求項2】如請求項1之方法，其中該時間段有效地增加該受試者之血清及/或血漿二十二碳五烯酸(DPA)含量。

【請求項3】如請求項2之方法，其中該血清及/或血漿DPA含量增加至至少約40 mg/L。

【請求項4】一種降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g二十碳五烯酸(EPA)或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯，持續一段時間以有效地使該受試者之血清及/或血漿EPA含量增加至至少約115 mg/L以及使該受試者之血清及/或血漿二十二碳五烯酸(DPA)含量增加至至少約40 mg/L。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之方法，其中該時間段有效地將該受試者中的血清及/或血漿EPA含量增加至至少約180 mg/L。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之方法，其中該受試者展現血清及/或血漿EPA及/或DPA含量增加至少約50%、至少約100%、至少約200%、至少約300%或至少約400%。

【請求項7】一種降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g二十碳五烯酸(EPA)

或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯，持續一段時間以有效地增加該受試者之血清及/或血漿EPA與花生四烯酸(AA)之比率。

【請求項8】一種降低處在穩定他汀療法中之受試者之心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛之風險的方法，該方法包括對該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含每天約4 g二十碳五烯酸(EPA)或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯，持續一段時間以有效地增加該受試者之血清及/或血漿EPA：花生四烯酸(AA)之比率以及該受試者之血清及/或血漿二十二碳五烯酸(DPA)與花生四烯酸(AA)之比率。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之方法，還包括在將該醫藥組合物投與給該受試者之前測量該受試者之血清及/或血漿EPA含量的步驟。

【請求項10】如請求項1至9中任一項之方法，還包括在將該醫藥組合物投與給該受試者之前測量該受試者之血清及/或血漿DPA含量的步驟。

【請求項11】如請求項1至10中任一項之方法，還包括在將該醫藥組合物投與給該受試者之前測量該受試者之血清及/或血漿AA含量的步驟。

【請求項12】如請求項1至11中任一項之方法，還包括在將該醫藥組合物投與給該受試者之前測量該受試者之血清及/或血漿DHA含量的步驟。

【請求項13】如請求項1至12中任一項之方法，其中該受試者未展現血清及/或血漿二十二碳六烯酸(DHA)含量的變化。

【請求項14】如請求項1至13中任一項之方法，其中該受試者之空腹基線甘油三酸酯含量為約135 mg/dL至約500 mg/dL。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之方法，其中該受試者之空腹基線甘油三酸酯含量為至少約135 mg/dL。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之方法，其中該受試者患有確定之心血管疾病。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之方法，其中該受試者患有糖尿病及至少一種心血管疾病之風險因素，而沒有確定之心血管疾病。

【請求項18】如請求項17之方法，其中該受試者具有至少一種心血管疾病之風險因素，其選自：(a)至少55歲的男性或至少65歲的女性，(b)吸煙或在投與醫藥組合物之前三個月內已停止吸煙，(c)收縮壓為至少140 mmHg或舒張壓為至少90 mmHg，(d)服用抗高血壓藥，(e) HDL-膽固醇含量為40 mg/dL或以下的男性，或HDL-含量為40 mg/dL或以下的女性，(f)具有大於3 mg/L的hs-CRP含量，(g)具有在30 mL/min至60 mL/min之間肌酸清除率，(h)具有非增生性視網膜病變，(i)具有前增生性視網膜病變，(j)具有增生性視網膜病變，(k)具有黃斑病變，(l)具有晚期糖尿病眼病或光凝史，(m)具有微量白蛋白尿或大量白蛋白尿，(n)具有小於0.9的無症狀踝肱指數。

【請求項19】如請求項1至18中任一項之方法，其中與安慰劑對照受試者相比，該受試者展現心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血運重建及/或不穩定型心絞痛減少至少約25%。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之方法，其中該醫藥組合物以每天1至4個劑量單位投與給該受試者。

【請求項21】如請求項1至20中任一項之方法，其中該時間段為至少約1年。

【請求項22】如請求項1至20中任一項之方法，其中該時間段為至少約2年。

【請求項23】如請求項1至20中任一項之方法，其中該時間段為至少約3年。

【請求項24】如請求項1至20中任一項之方法，其中該受試者之時間段為至少約4年。

【請求項25】如請求項1至20中任一項之方法，其中該受試者之時間段為至少約5年。

【請求項26】如請求項1至25中任一項之方法，其中該醫藥組合物包含佔該

醫藥組合物中之所有ω-3脂肪酸至少約96重量%之EPA或其衍生物，例如二十碳五烯酸乙酯。

【請求項27】如請求項1至26中任一項之方法，其中該受試者之基線血清及/或血漿EPA含量為約26 mg/L。

【請求項28】如請求項1至27中任一項之方法，其中該受試者之基線血清及/或血漿DPA含量為約19 mg/L。

【請求項29】如請求項7之方法，還包括在將該醫藥組合物投與給該受試者之前測量該受試者之血清及/或血漿EPA及AA含量的步驟。

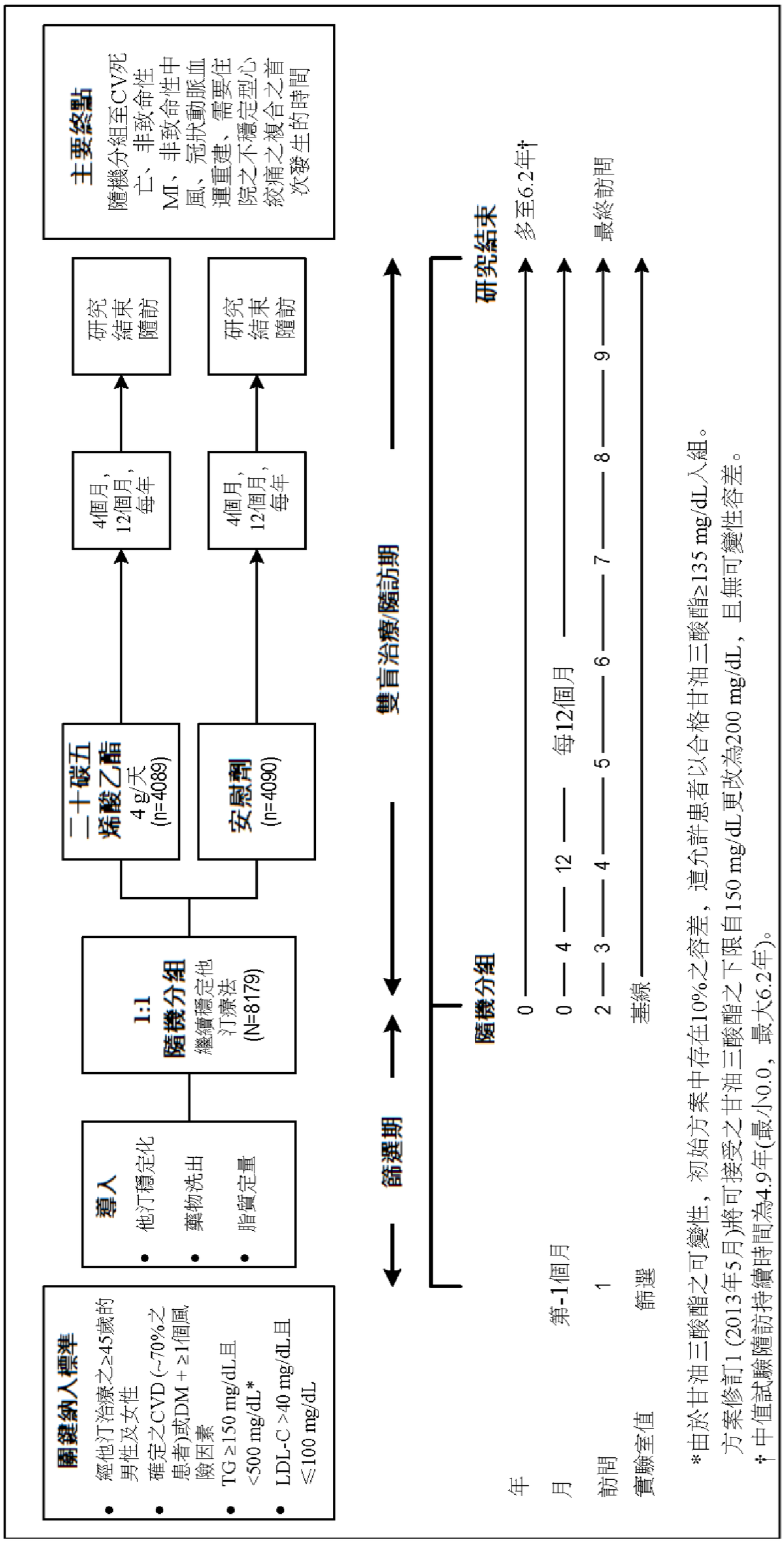
【請求項30】如請求項7或29中任一項之方法，還包括在將該醫藥組合物投與給該受試者之前測量該受試者之血清及/或血漿EPA與AA之比率的步驟。

【請求項31】如請求項1或28至29中任一項之方法，其中該血清及/或血漿EPA與AA之比率由於該受試者之血漿及/或血清中EPA濃度的增加、AA濃度的降低或兩者而增加。

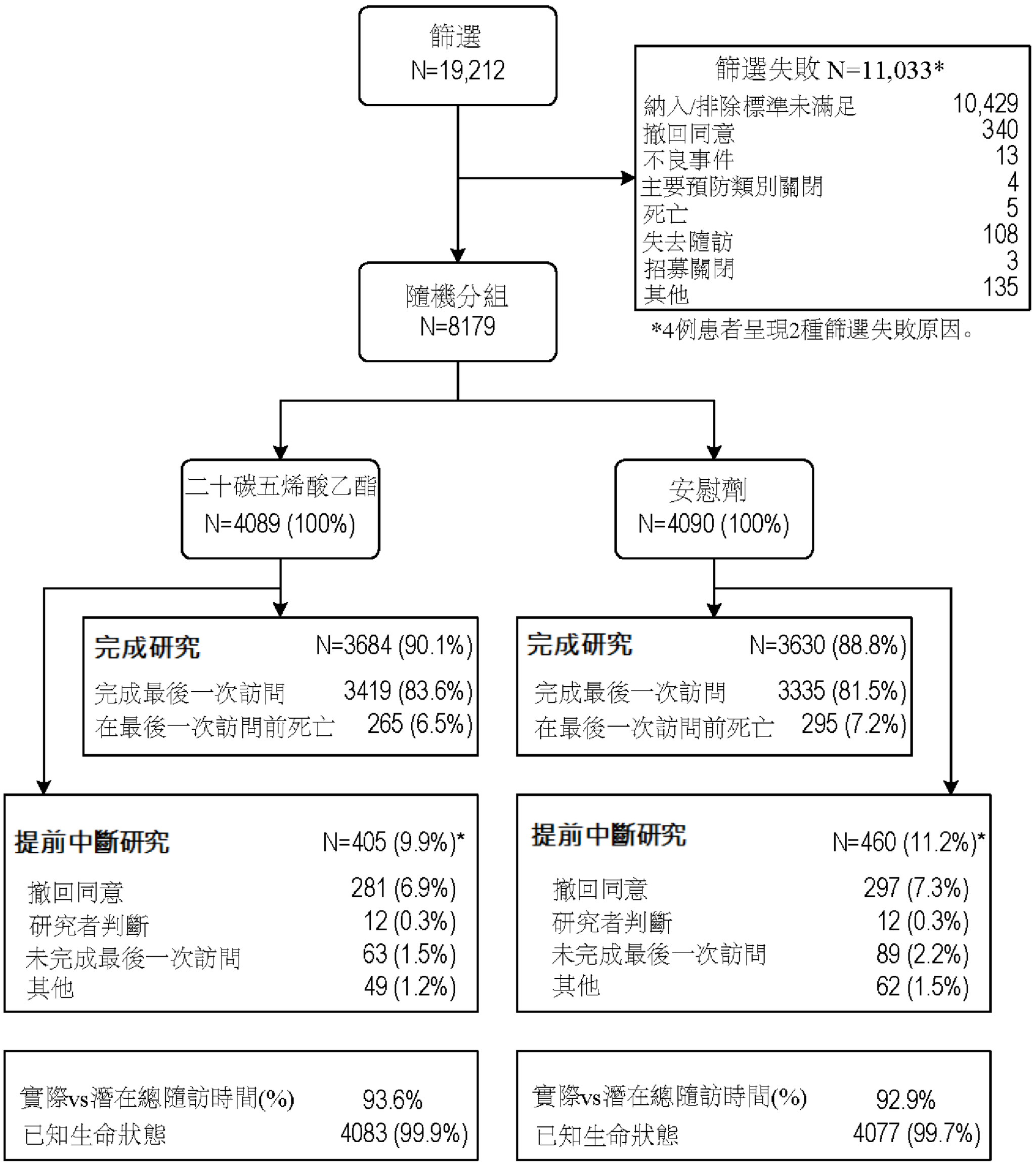
【請求項32】如請求項8之方法，還包括在將該醫藥組合物投與給該受試者之前測量該受試者之血清及/或血漿EPA:AA及DPA:AA之比率的步驟。

【請求項33】如請求項8或32之方法，其中該血清及/或血漿EPA:AA及DPA:AA之比率由於該受試者之血漿及/或血清中EPA濃度的增加、DPA濃度的增加、AA濃度的降低或其任何組合而增加。

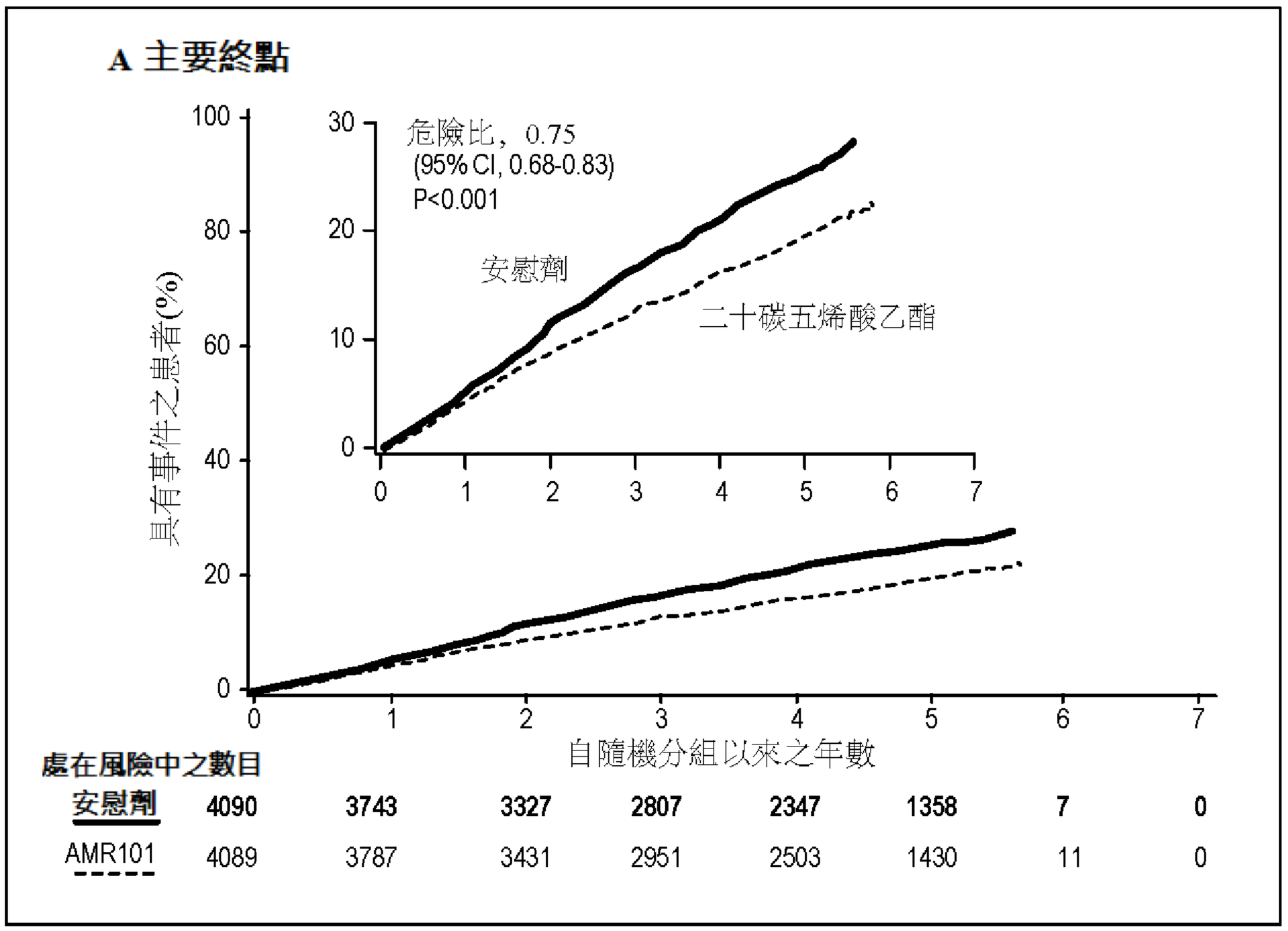
【發明圖式】


主要終點
隨機分組至CV死亡、非致命性MI、非致命性中風、冠狀動脈血運重建、需要住院之不穩定型心絞痛之複合之首次發生的時間
研究結束隨訪
4個月，12個月，每年
研究結束隨訪
4個月，12個月，每年
二十碳五烯酸乙酯 4 g/天 (n=4089)
安慰劑 (n=4090)
1:1 隨機分組 繼續穩定他汀療法 (N=8179)
導入
他汀穩定化
藥物洗出
脂質定量
關鍵納入標準
經他汀治療之≥45歲的男性及女性
確定之CVD (~70%之患者)或DM + ≥1個風險因素
TG ≥150 mg/dL且<500 mg/dL*
LDL-C >40 mg/dL且≤100 mg/dL
雙盲治療/隨訪期
篩選期
隨機分組
研究結束
多至6.2年†
最終訪問
每12個月
年
月
訪問
實驗室值
第-1個月
篩選
基線
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
12
*由於甘油三酸酯之可變性，初始方案中存在10%之容差，這允許患者以合格甘油三酸酯≥135 mg/dL入組。
方案修訂1 (2013年5月)將可接受之甘油三酸酯之下限自150 mg/dL更改為200 mg/dL，且無可變性容差。
†中值試驗隨訪持續時間為4.9年(最小0.0，最大6.2年)。

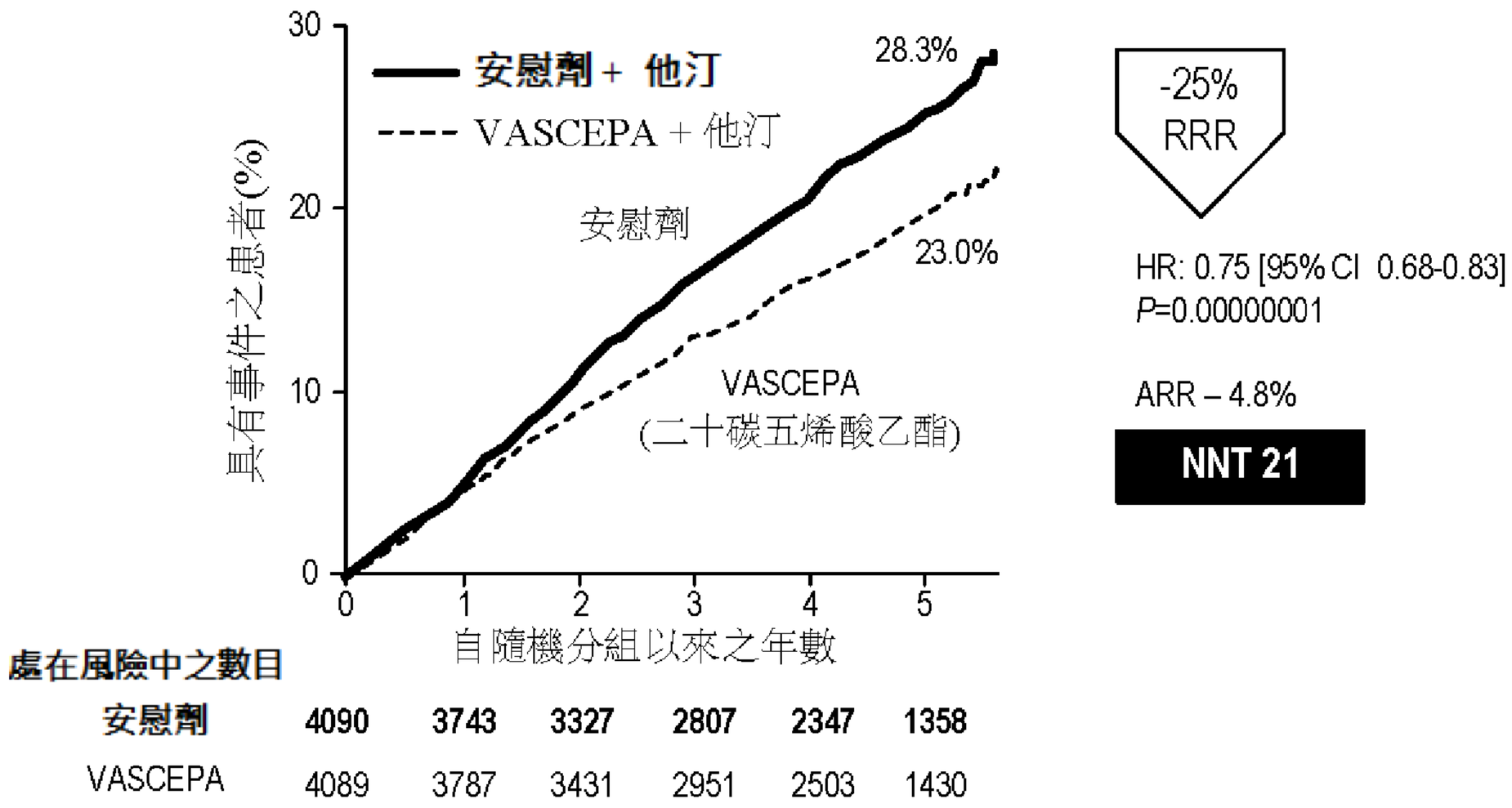
【圖1】


篩選
N=19,212
篩選失敗 N=11,033*
納入/排除標準未滿足 10,429
撤回同意 340
不良事件 13
主要預防類別關閉 4
死亡 5
失去隨訪 108
招募關閉 3
其他 135
*4例患者呈現2種篩選失敗原因。
隨機分組
N=8179
二十碳五烯酸乙酯
N=4089 (100%)
安慰劑
N=4090 (100%)
完成研究 N=3684 (90.1%)
完成最後一次訪問 3419 (83.6%)
在最後一次訪問前死亡 265 (6.5%)
完成研究 N=3630 (88.8%)
完成最後一次訪問 3335 (81.5%)
在最後一次訪問前死亡 295 (7.2%)
提前中斷研究 N=405 (9.9%)*
撤回同意 281 (6.9%)
研究者判斷 12 (0.3%)
未完成最後一次訪問 63 (1.5%)
其他 49 (1.2%)
提前中斷研究 N=460 (11.2%)*
撤回同意 297 (7.3%)
研究者判斷 12 (0.3%)
未完成最後一次訪問 89 (2.2%)
其他 62 (1.5%)
實際vs潛在總隨訪時間(%) 93.6%
已知生命狀態 4083 (99.9%)
實際vs潛在總隨訪時間(%) 92.9%
已知生命狀態 4077 (99.7%)

【圖2】

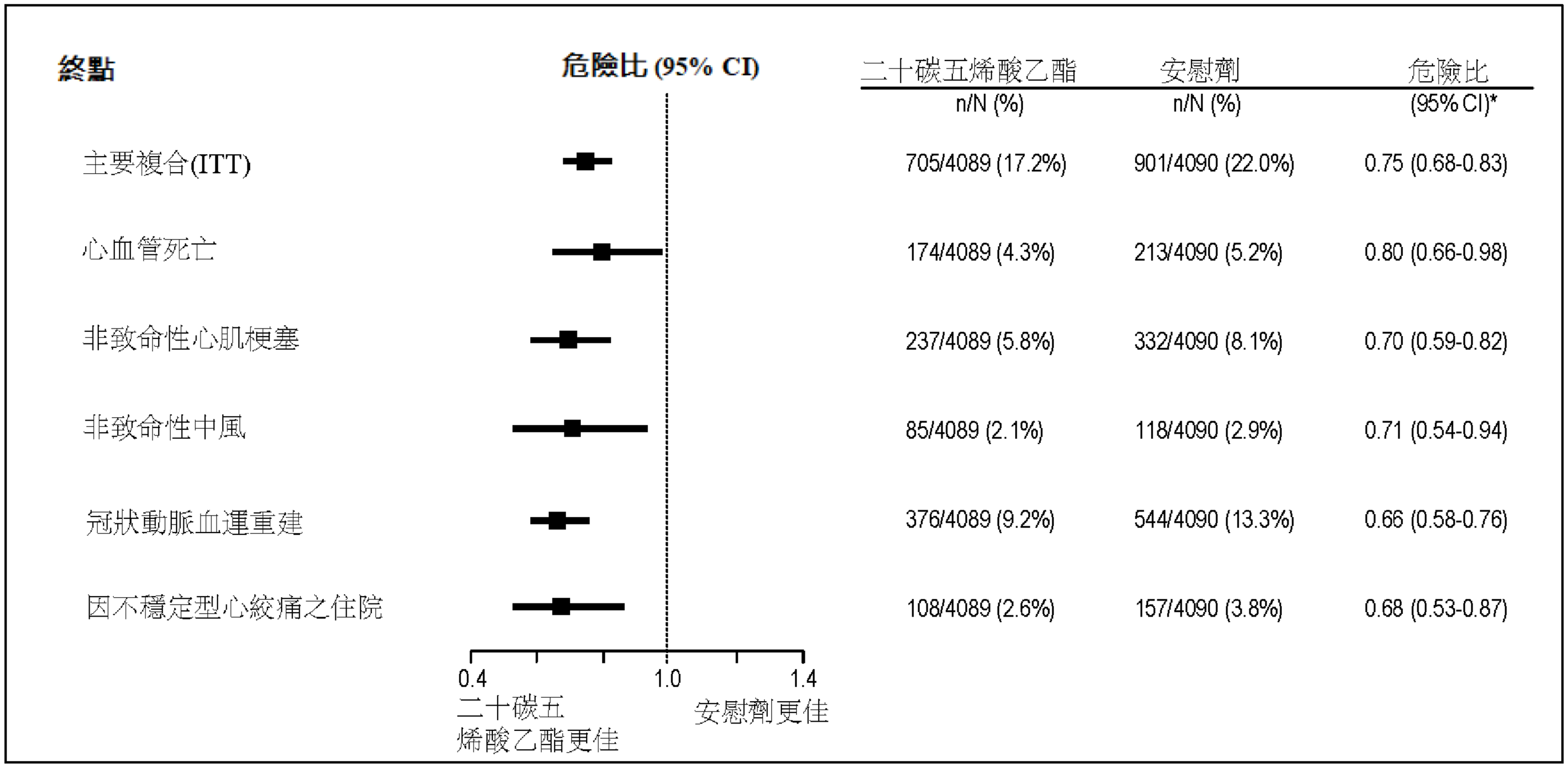

A 主要終點
危險比，0.75
(95% CI, 0.68-0.83)
P<0.001
安慰劑
二十碳五烯酸乙酯
具有事件之患者(%)
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
安慰劑 4090 3743 3327 2807 2347 1358 7 0
AMR101 4089 3787 3431 2951 2503 1430 11 0

【圖3A】

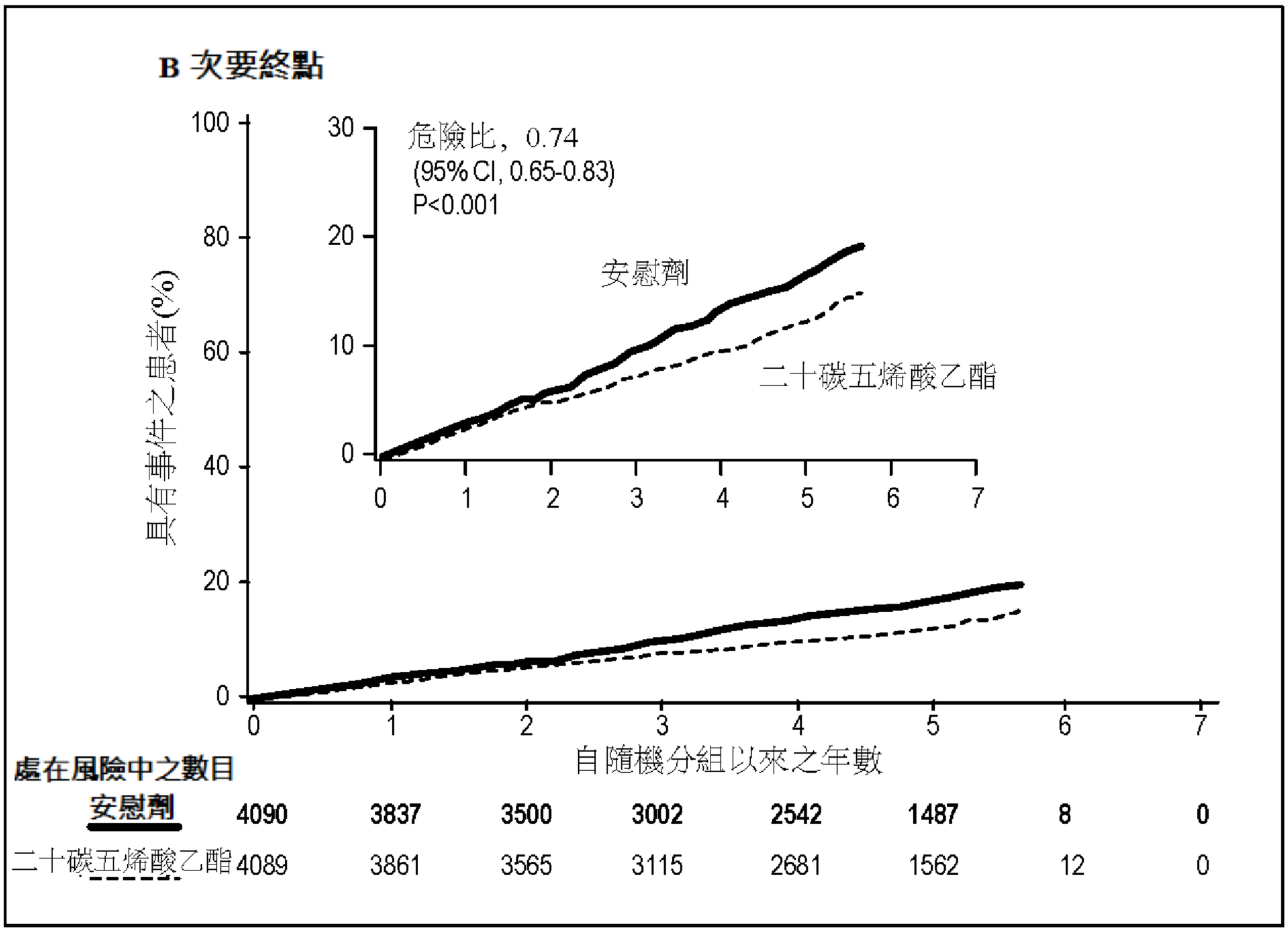

30
20
10
0
具有事件之患者(%)
安慰劑 + 他汀
VASCEPA + 他汀
28.3%
23.0%
安慰劑
VASCEPA
(二十碳五烯酸乙酯)
-25%
RRR
HR: 0.75 [95% CI 0.68-0.83]
P=0.00000001
ARR – 4.8%
NNT 21
0 1 2 3 4 5
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
安慰劑 4090 3743 3327 2807 2347 1358
VASCEPA 4089 3787 3431 2951 2503 1430

【圖3B】

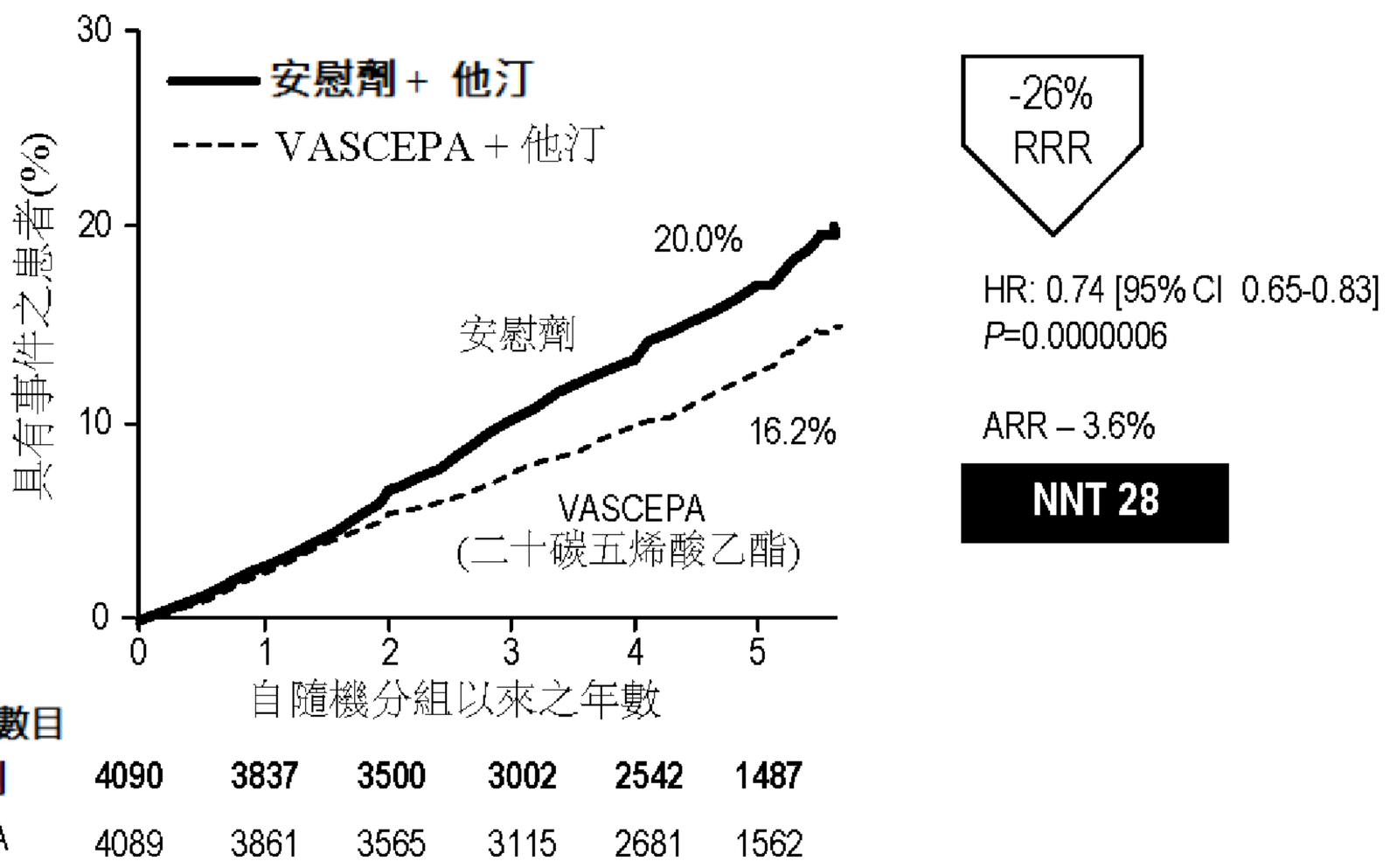
【圖4】



	二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)	安慰劑 n/N (%)	危險比 (95% CI)*
主要複合(ITT)	705/4089 (17.2%)	901/4090 (22.0%)	0.75 (0.68-0.83)
心血管死亡	174/4089 (4.3%)	213/4090 (5.2%)	0.80 (0.66-0.98)
非致命性心肌梗塞	237/4089 (5.8%)	332/4090 (8.1%)	0.70 (0.59-0.82)
非致命性中風	85/4089 (2.1%)	118/4090 (2.9%)	0.71 (0.54-0.94)
冠狀動脈血運重建	376/4089 (9.2%)	544/4090 (13.3%)	0.66 (0.58-0.76)
因不穩定型心絞痛之住院	108/4089 (2.6%)	157/4090 (3.8%)	0.68 (0.53-0.87)


B 次要終點
危險比，0.74
(95% CI, 0.65-0.83)
P<0.001
安慰劑
二十碳五烯酸乙酯
具有事件之患者(%)
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
安慰劑 4090 3837 3500 3002 2542 1487 8 0
二十碳五烯酸乙酯 4089 3861 3565 3115 2681 1562 12 0

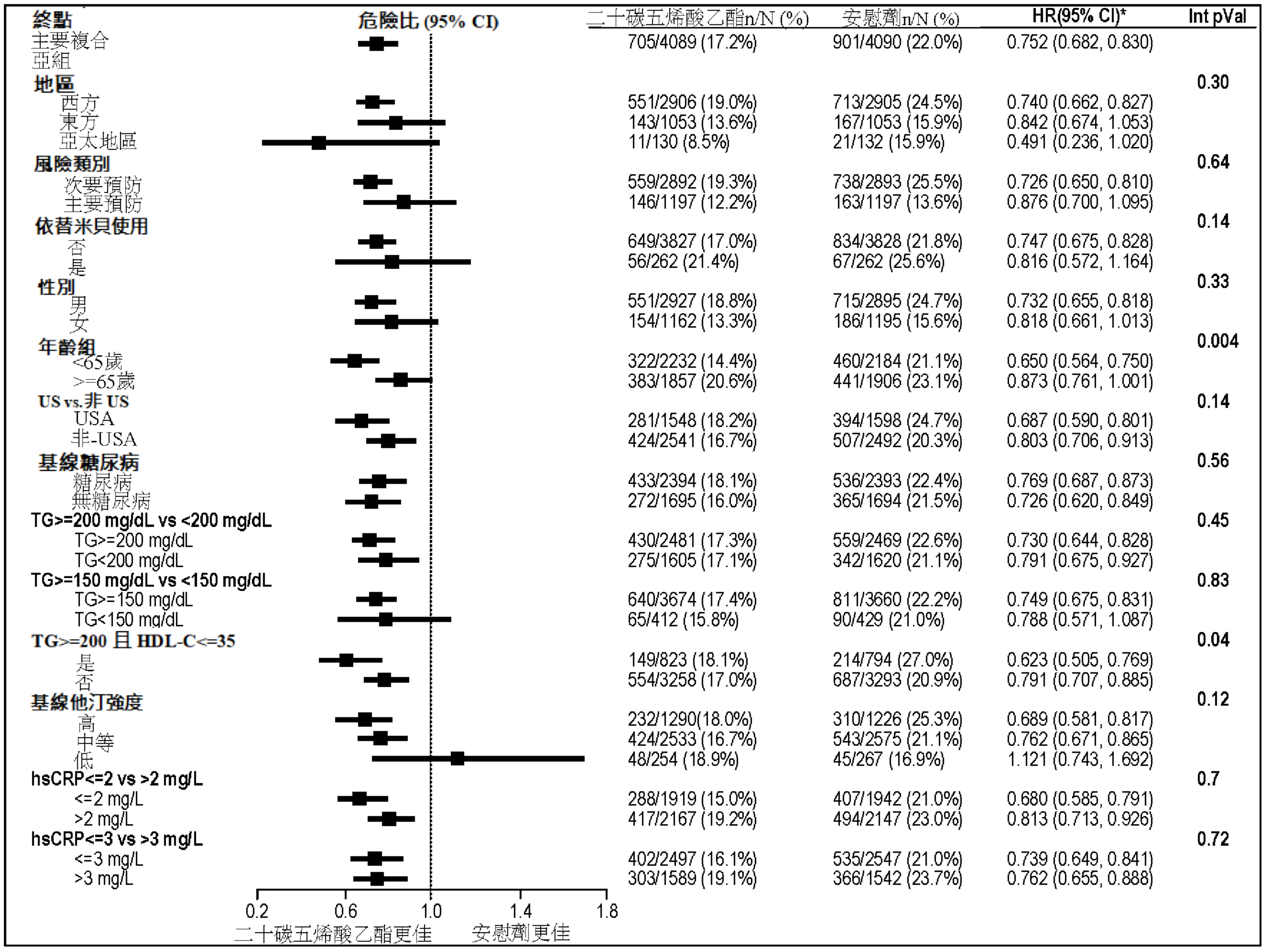
【圖5A】


30
20
10
0
具有事件之患者(%)
安慰劑 + 他汀
VASCEPA + 他汀
20.0%
安慰劑
16.2%
VASCEPA
(二十碳五烯酸乙酯)
0 1 2 3 4 5
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
安慰劑 4090 3837 3500 3002 2542 1487
VASCEPA 4089 3861 3565 3115 2681 1562

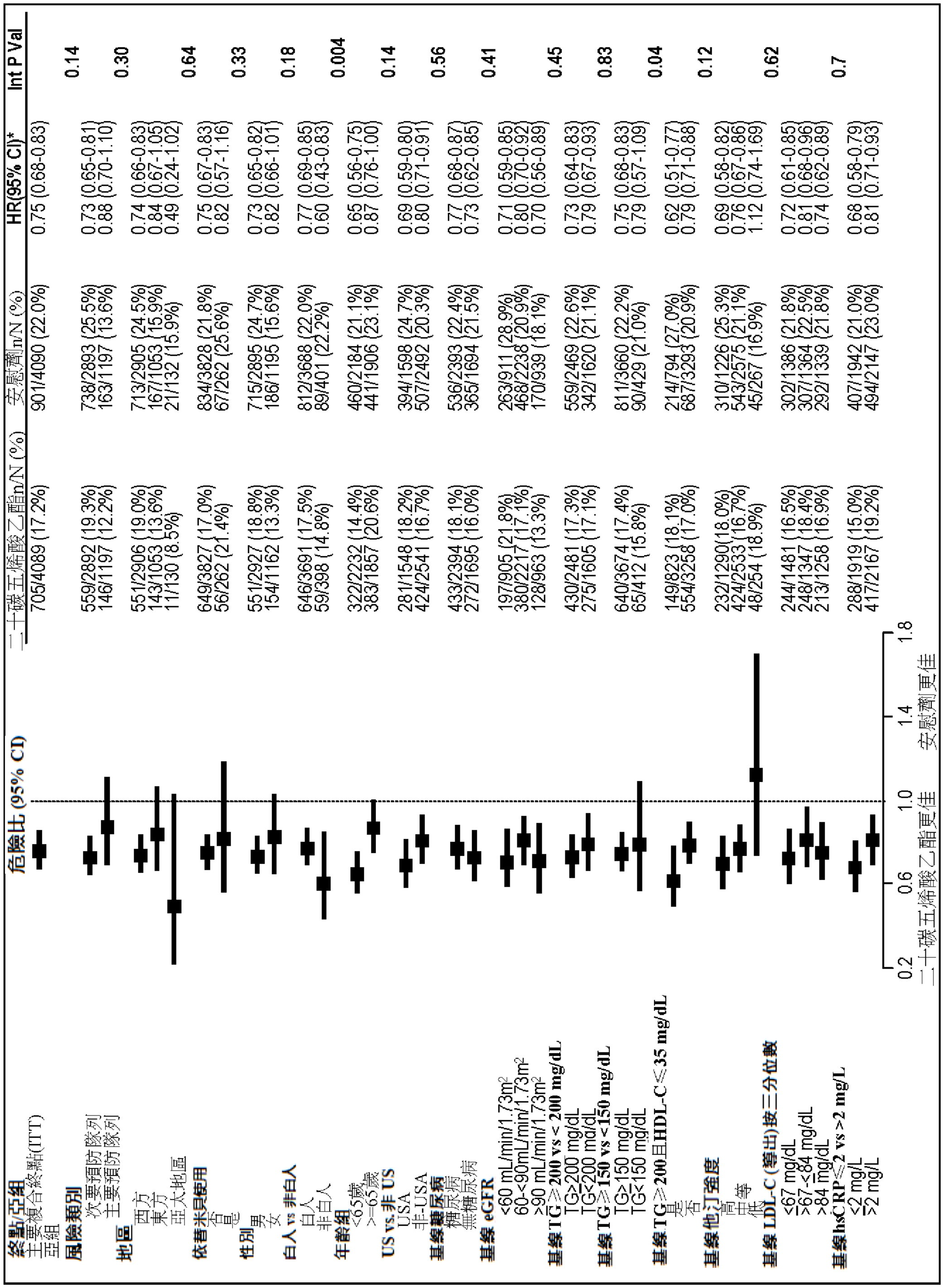
-26%
RRR
HR: 0.74 [95% CI 0.65-0.83]
P=0.0000006
ARR – 3.6%
NNT 28

【圖5B】

【圖6】

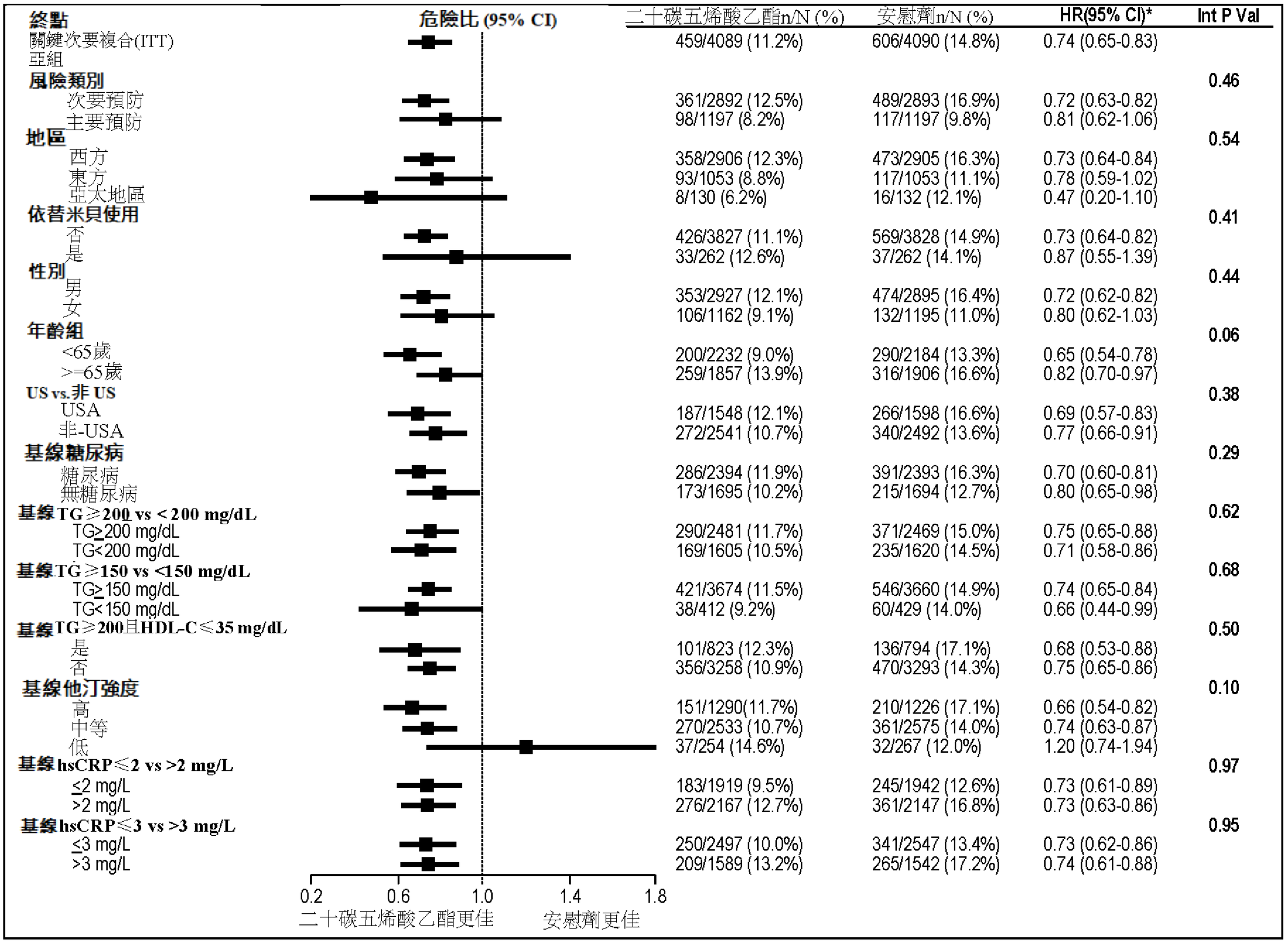


終點	二十碳五烯酸乙酯n/N (%)	安慰劑n/N (%)	HR(95% CI)*	Int pVal
主要複合	705/4089 (17.2%)	901/4090 (22.0%)	0.752 (0.682, 0.830)	
亞組				
地區				0.30
西方	551/2906 (19.0%)	713/2905 (24.5%)	0.740 (0.662, 0.827)	
東方	143/1053 (13.6%)	167/1053 (15.9%)	0.842 (0.674, 1.053)	
亞太地區	11/130 (8.5%)	21/132 (15.9%)	0.491 (0.236, 1.020)	
風險類別				0.64
次要預防	559/2892 (19.3%)	738/2893 (25.5%)	0.726 (0.650, 0.810)	
主要預防	146/1197 (12.2%)	163/1197 (13.6%)	0.876 (0.700, 1.095)	
依替米貝使用				0.14
否	649/3827 (17.0%)	834/3828 (21.8%)	0.747 (0.675, 0.828)	
是	56/262 (21.4%)	67/262 (25.6%)	0.816 (0.572, 1.164)	
性別				0.33
男	551/2927 (18.8%)	715/2895 (24.7%)	0.732 (0.655, 0.818)	
女	154/1162 (13.3%)	186/1195 (15.6%)	0.818 (0.661, 1.013)	
年齡組				0.004
<65歲	322/2232 (14.4%)	460/2184 (21.1%)	0.650 (0.564, 0.750)	
>=65歲	383/1857 (20.6%)	441/1906 (23.1%)	0.873 (0.761, 1.001)	
US vs.非 US				0.14
USA	281/1548 (18.2%)	394/1598 (24.7%)	0.687 (0.590, 0.801)	
非-USA	424/2541 (16.7%)	507/2492 (20.3%)	0.803 (0.706, 0.913)	
基線糖尿病				0.56
糖尿病	433/2394 (18.1%)	536/2393 (22.4%)	0.769 (0.687, 0.873)	
無糖尿病	272/1695 (16.0%)	365/1694 (21.5%)	0.726 (0.620, 0.849)	
TG>=200 mg/dL vs <200 mg/dL				0.45
TG>=200 mg/dL	430/2481 (17.3%)	559/2469 (22.6%)	0.730 (0.644, 0.828)	
TG<200 mg/dL	275/1605 (17.1%)	342/1620 (21.1%)	0.791 (0.675, 0.927)	
TG>=150 mg/dL vs <150 mg/dL				0.83
TG>=150 mg/dL	640/3674 (17.4%)	811/3660 (22.2%)	0.749 (0.675, 0.831)	
TG<150 mg/dL	65/412 (15.8%)	90/429 (21.0%)	0.788 (0.571, 1.087)	
TG>=200 且 HDL-C<=35				0.04
是	149/823 (18.1%)	214/794 (27.0%)	0.623 (0.505, 0.769)	
否	554/3258 (17.0%)	687/3293 (20.9%)	0.791 (0.707, 0.885)	
基線他汀強度				0.12
高	232/1290(18.0%)	310/1226 (25.3%)	0.689 (0.581, 0.817)	
中等	424/2533 (16.7%)	543/2575 (21.1%)	0.762 (0.671, 0.865)	
低	48/254 (18.9%)	45/267 (16.9%)	1.121 (0.743, 1.692)	
hsCRP<=2 vs >2 mg/L				0.7
<=2 mg/L	288/1919 (15.0%)	407/1942 (21.0%)	0.680 (0.585, 0.791)	
>2 mg/L	417/2167 (19.2%)	494/2147 (23.0%)	0.813 (0.713, 0.926)	
hsCRP<=3 vs >3 mg/L				0.72
<=3 mg/L	402/2497 (16.1%)	535/2547 (21.0%)	0.739 (0.649, 0.841)	
>3 mg/L	303/1589 (19.1%)	366/1542 (23.7%)	0.762 (0.655, 0.888)	

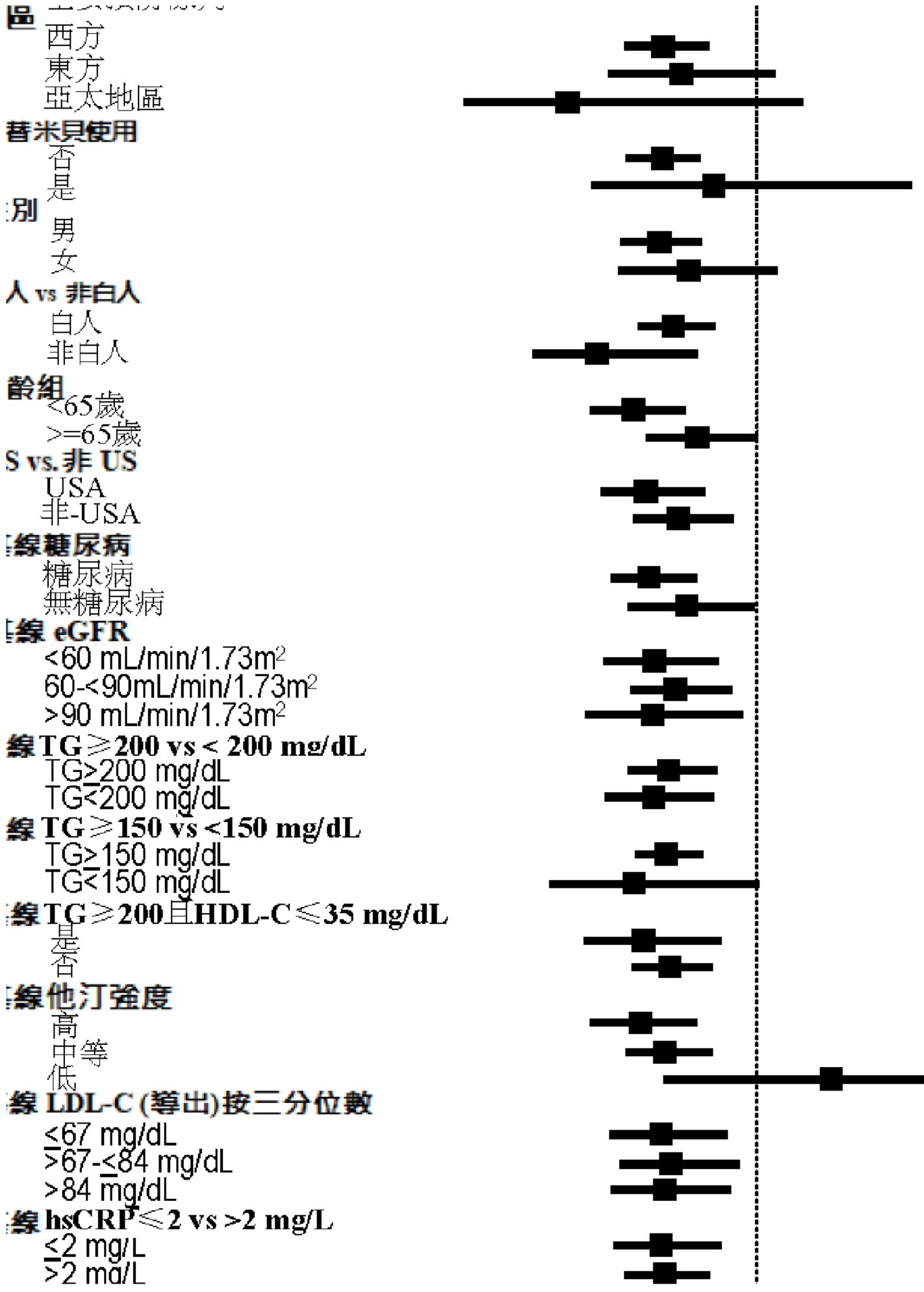

終點/亞組 HR(95% CI)* Int P Val
主要複合終點(ITT) 0.75 (0.68-0.83)
亞組 0.14
風險類別
次要預防 隊列 0.73 (0.65-0.81)
主要預防 隊列 0.88 (0.70-1.10) 0.30
地區
西方 0.74 (0.66-0.83)
東方 0.84 (0.67-1.05)
亞太地區 0.49 (0.24-1.02) 0.64
依着米貝使用
否 0.75 (0.67-0.83)
是 0.82 (0.57-1.16) 0.33
性別
男 0.73 (0.65-0.82)
女 0.82 (0.66-1.01) 0.18
白人 vs 非白人
白人 0.77 (0.69-0.85)
非白人 0.60 (0.43-0.83) 0.004
年齡組
<65歲 0.65 (0.56-0.75)
>=65歲 0.87 (0.76-1.00) 0.14
US vs. 非 US
USA 0.69 (0.59-0.80)
非-USA 0.80 (0.71-0.91) 0.56
基線糖尿病
糖尿病 0.77 (0.68-0.87)
無糖尿病 0.73 (0.62-0.85) 0.41
基線 eGFR
<60 mL/min/1.73m2 0.71 (0.59-0.85)
60-<90mL/min/1.73m2 0.80 (0.70-0.92)
>90 mL/min/1.73m2 0.70 (0.56-0.89) 0.45
基線 TG≥200 vs < 200 mg/dL
TG≥200 mg/dL 0.73 (0.64-0.83)
TG<200 mg/dL 0.79 (0.67-0.93) 0.83
基線 TG≥150 vs < 150 mg/dL
TG≥150 mg/dL 0.75 (0.68-0.83)
TG<150 mg/dL 0.79 (0.57-1.09) 0.04
基線 TG≥200且HDL-C≤35 mg/dL
是 0.62 (0.51-0.77)
否 0.79 (0.71-0.88) 0.12
基線他汀強度
高 0.69 (0.58-0.82)
低等 0.76 (0.67-0.86)
1.12 (0.74-1.69) 0.62
基線 LDL-C (算出)按三分位數
≤67 mg/dL 0.72 (0.61-0.85)
>67-≤84 mg/dL 0.81 (0.68-0.96)
>84 mg/dL 0.74 (0.62-0.89) 0.7
基線 hsCRP≤2 vs >2 mg/L
≤2 mg/L 0.68 (0.58-0.79)
>2 mg/L 0.81 (0.71-0.93)
二十碳五烯酸乙酯n/N (%) 安慰劑n/N (%)
705/4089 (17.2%) 901/4090 (22.0%)
559/2892 (19.3%) 738/2893 (25.5%)
146/1197 (12.2%) 163/1197 (13.6%)
551/2906 (19.0%) 713/2905 (24.5%)
143/1053 (13.6%) 167/1053 (15.9%)
11/130 (8.5%) 21/132 (15.9%)
649/3827 (17.0%) 834/3828 (21.8%)
56/262 (21.4%) 67/262 (25.6%)
551/2927 (18.8%) 715/2895 (24.7%)
154/1162 (13.3%) 186/1195 (15.6%)
646/3691 (17.5%) 812/3688 (22.0%)
59/398 (14.8%) 89/401 (22.2%)
322/2232 (14.4%) 460/2184 (21.1%)
383/1857 (20.6%) 441/1906 (23.1%)
281/1548 (18.2%) 394/1598 (24.7%)
424/2541 (16.7%) 507/2492 (20.3%)
433/2394 (18.1%) 536/2393 (22.4%)
272/1695 (16.0%) 365/1694 (21.5%)
197/905 (21.8%) 263/911 (28.9%)
380/2217 (17.1%) 468/2238 (20.9%)
128/963 (13.3%) 170/939 (18.1%)
430/2481 (17.3%) 559/2469 (22.6%)
275/1605 (17.1%) 342/1620 (21.1%)
640/3674 (17.4%) 811/3660 (22.2%)
65/412 (15.8%) 90/429 (21.0%)
149/823 (18.1%) 214/794 (27.0%)
554/3258 (17.0%) 687/3293 (20.9%)
232/1290(18.0%) 310/1226 (25.3%)
424/2533(16.7%) 543/2575 (21.1%)
48/254 (18.9%) 45/267 (16.9%)
244/1481 (16.5%) 302/1386 (21.8%)
248/1347 (18.4%) 307/1364 (22.5%)
213/1258 (16.9%) 292/1339 (21.8%)
288/1919 (15.0%) 407/1942 (21.0%)
417/2167 (19.2%) 494/2147 (23.0%)
危險比 (95% CI)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

【圖7】

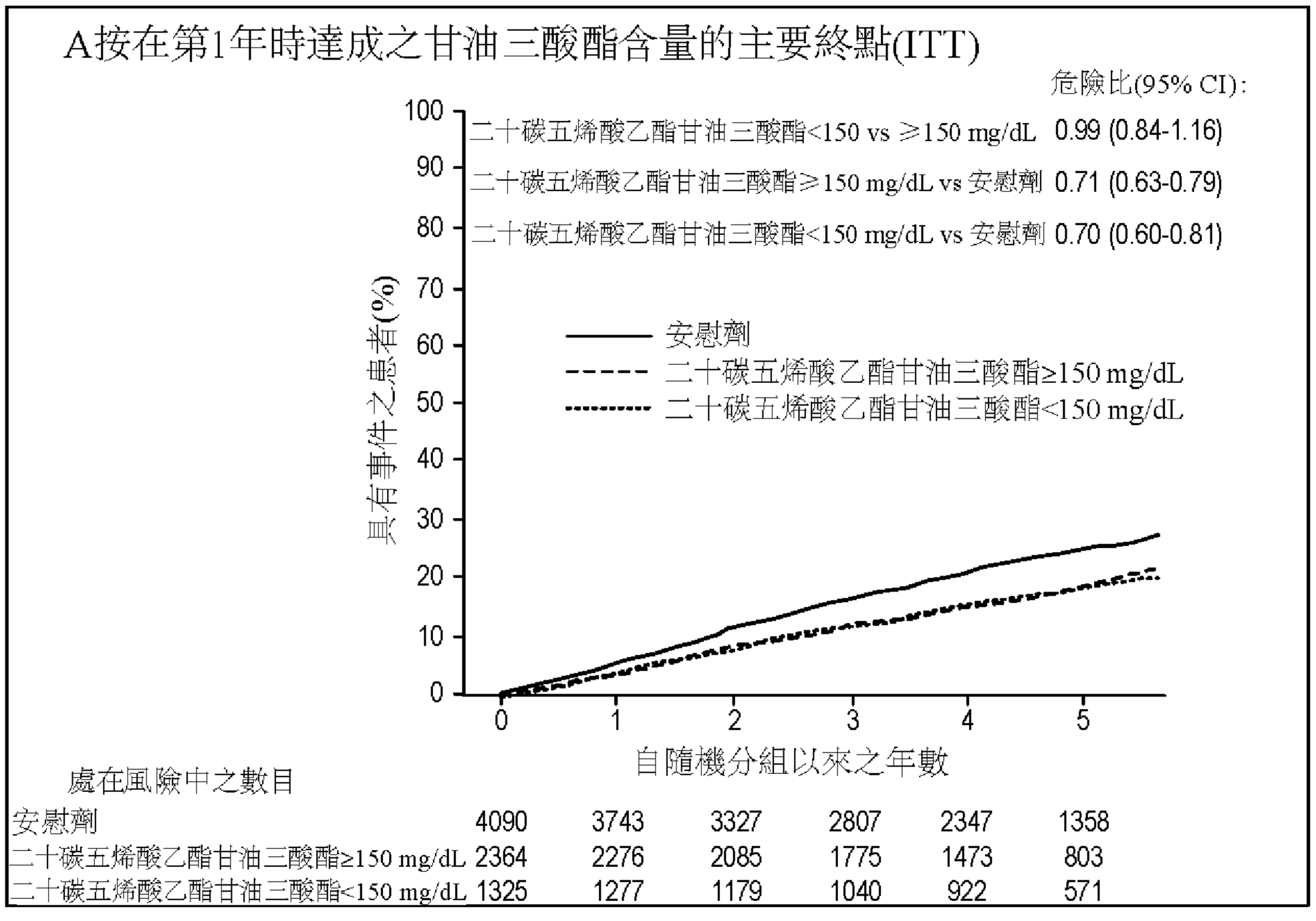
【圖8】


終點
危險比 (95% CI)
二十碳五烯酸乙酯n/N (%)
安慰劑n/N (%)
HR(95% CI)*
Int P Val
關鍵次要複合(ITT) 459/4089 (11.2%) 606/4090 (14.8%) 0.74 (0.65-0.83)
亞組
風險類別 0.46
次要預防 361/2892 (12.5%) 489/2893 (16.9%) 0.72 (0.63-0.82)
主要預防 98/1197 (8.2%) 117/1197 (9.8%) 0.81 (0.62-1.06)
地區 0.54
西方 358/2906 (12.3%) 473/2905 (16.3%) 0.73 (0.64-0.84)
東方 93/1053 (8.8%) 117/1053 (11.1%) 0.78 (0.59-1.02)
亞太地區 8/130 (6.2%) 16/132 (12.1%) 0.47 (0.20-1.10)
依替米貝使用 0.41
否 426/3827 (11.1%) 569/3828 (14.9%) 0.73 (0.64-0.82)
是 33/262 (12.6%) 37/262 (14.1%) 0.87 (0.55-1.39)
性別 0.44
男 353/2927 (12.1%) 474/2895 (16.4%) 0.72 (0.62-0.82)
女 106/1162 (9.1%) 132/1195 (11.0%) 0.80 (0.62-1.03)
年齡組 0.06
<65歲 200/2232 (9.0%) 290/2184 (13.3%) 0.65 (0.54-0.78)
>=65歲 259/1857 (13.9%) 316/1906 (16.6%) 0.82 (0.70-0.97)
US vs.非 US 0.38
USA 187/1548 (12.1%) 266/1598 (16.6%) 0.69 (0.57-0.83)
非-USA 272/2541 (10.7%) 340/2492 (13.6%) 0.77 (0.66-0.91)
基線糖尿病 0.29
糖尿病 286/2394 (11.9%) 391/2393 (16.3%) 0.70 (0.60-0.81)
無糖尿病 173/1695 (10.2%) 215/1694 (12.7%) 0.80 (0.65-0.98)
基線TG≥200 vs < 200 mg/dL 0.62
TG≥200 mg/dL 290/2481 (11.7%) 371/2469 (15.0%) 0.75 (0.65-0.88)
TG<200 mg/dL 169/1605 (10.5%) 235/1620 (14.5%) 0.71 (0.58-0.86)
基線TG≥150 vs <150 mg/dL 0.68
TG≥150 mg/dL 421/3674 (11.5%) 546/3660 (14.9%) 0.74 (0.65-0.84)
TG<150 mg/dL 38/412 (9.2%) 60/429 (14.0%) 0.66 (0.44-0.99)
基線TG≥200且HDL-C≤35 mg/dL 0.50
是 101/823 (12.3%) 136/794 (17.1%) 0.68 (0.53-0.88)
否 356/3258 (10.9%) 470/3293 (14.3%) 0.75 (0.65-0.86)
基線他汀強度 0.10
高 151/1290(11.7%) 210/1226 (17.1%) 0.66 (0.54-0.82)
中等 270/2533 (10.7%) 361/2575 (14.0%) 0.74 (0.63-0.87)
低 37/254 (14.6%) 32/267 (12.0%) 1.20 (0.74-1.94)
基線hsCRP≤2 vs >2 mg/L 0.97
≤2 mg/L 183/1919 (9.5%) 245/1942 (12.6%) 0.73 (0.61-0.89)
>2 mg/L 276/2167 (12.7%) 361/2147 (16.8%) 0.73 (0.63-0.86)
基線hsCRP≤3 vs >3 mg/L 0.95
≤3 mg/L 250/2497 (10.0%) 341/2547 (13.4%) 0.73 (0.62-0.86)
>3 mg/L 209/1589 (13.2%) 265/1542 (17.2%) 0.74 (0.61-0.88)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

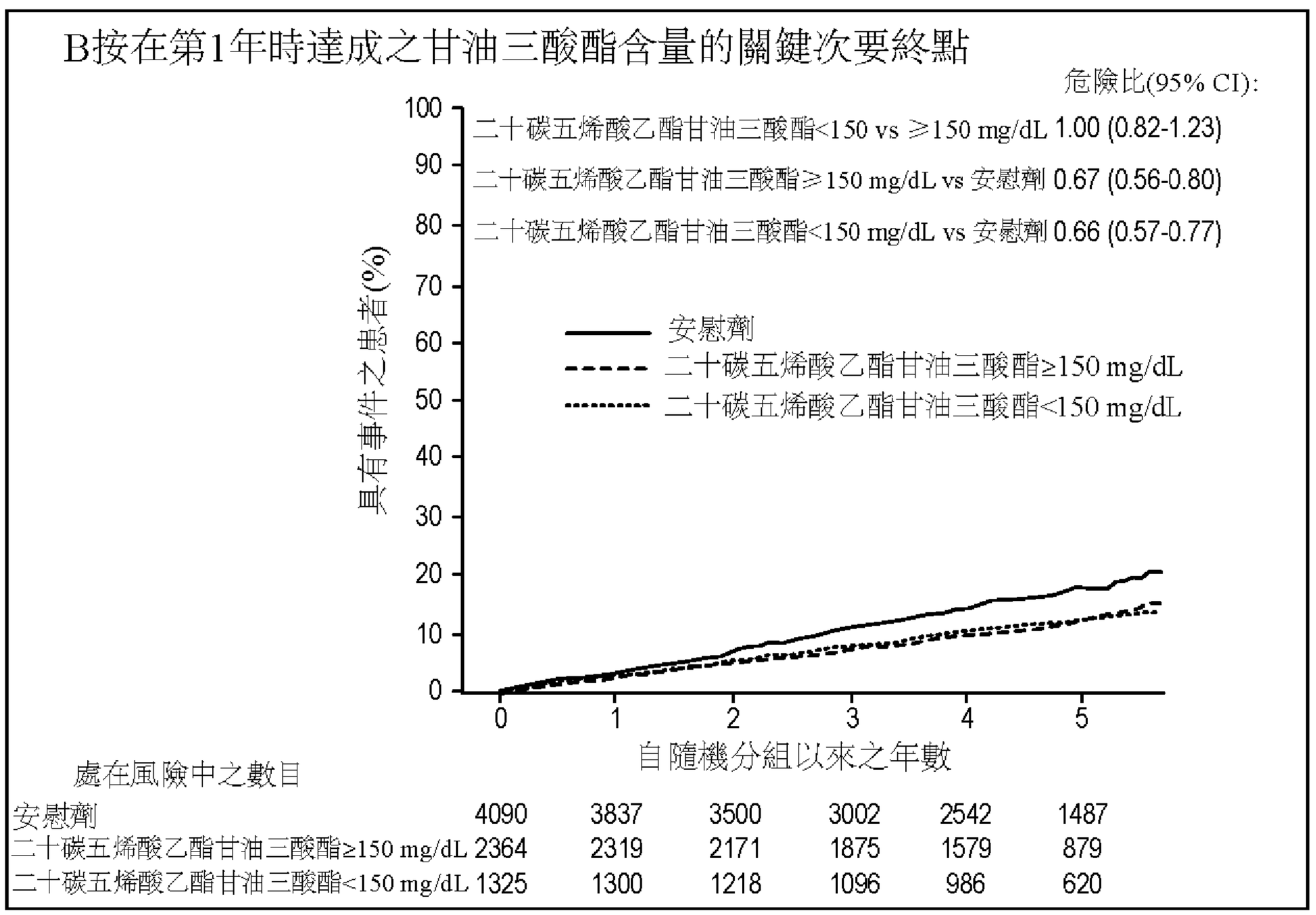
【圖9】



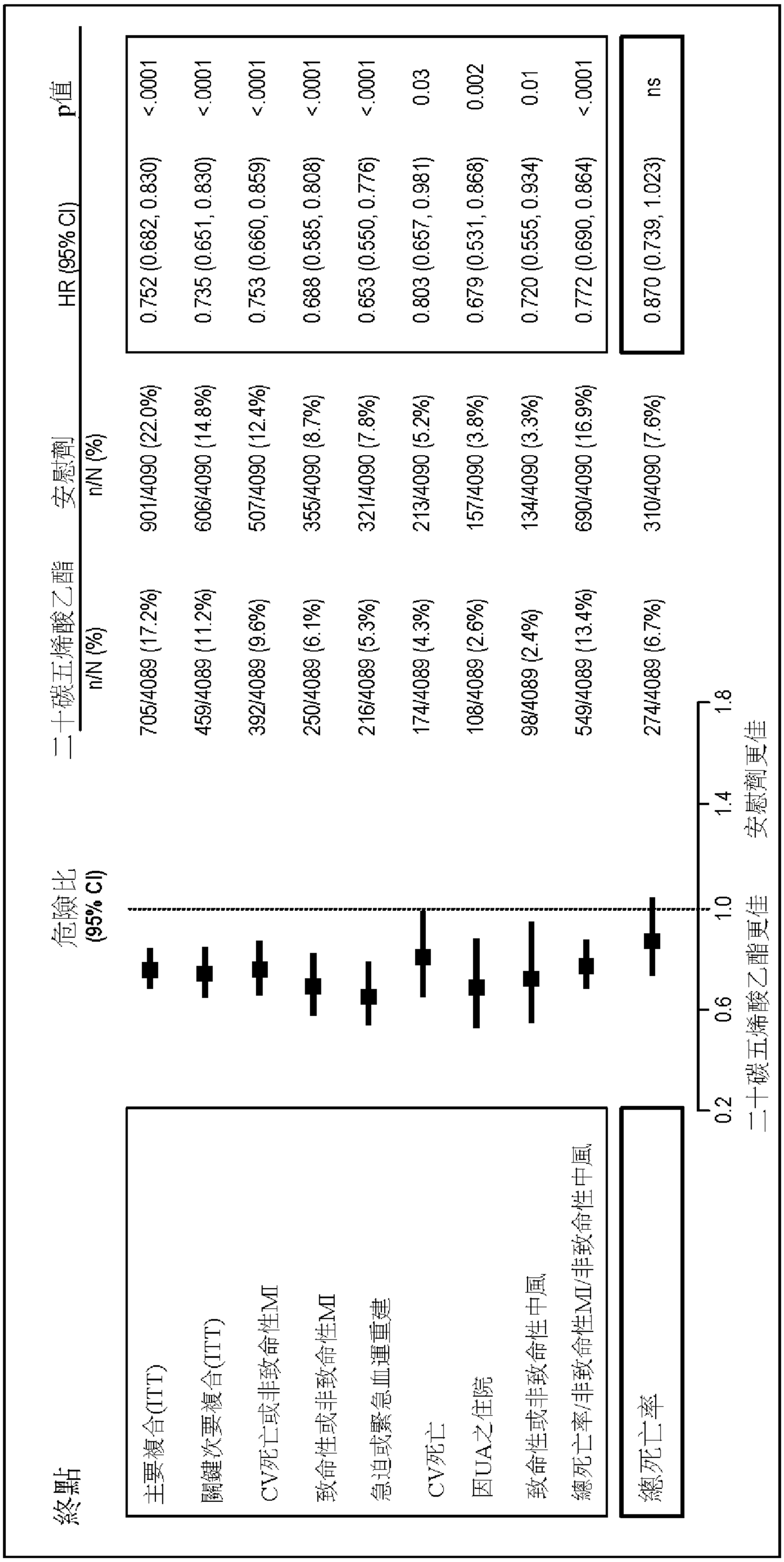
358/2906 (12.3%)	473/2905 (16.3%)	0.7	
93/1053 (8.8%)	117/1053 (11.1%)	0.7	
8/130 (6.2%)	16/132 (12.1%)	0.4	
426/3827 (11.1%)	569/3828 (14.9%)	0.7	
33/262 (12.6%)	37/262 (14.1%)	0.8	
353/2927 (12.1%)	474/2895 (16.4%)	0.7	
106/1162 (9.1%)	132/1195 (11.0%)	0.8	
418/3691 (11.3%)	538/3688 (14.6%)	0.7	
41/398 (10.3%)	68/401 (17.0%)	0.5	
200/2232 (9.0%)	290/2184 (13.3%)	0.6	
259/1857 (13.9%)	316/1906 (16.6%)	0.8	
187/1548 (12.1%)	266/1598 (16.6%)	0.6	
272/2541 (10.7%)	340/2492 (13.6%)	0.7	
286/2394 (11.9%)	391/2393 (16.3%)	0.7	
173/1695 (10.2%)	215/1694 (12.7%)	0.8	
152/905 (16.8%)	205/911 (22.5%)	0.7	
229/2217 (10.3%)	296/2238 (13.2%)	0.7	
78/963 (8.1%)	105/939 (11.2%)	0.7	
290/2481 (11.7%)	371/2469 (15.0%)	0.7	
169/1605 (10.5%)	235/1620 (14.5%)	0.7	
421/3674 (11.5%)	546/3660 (14.9%)	0.7	
38/412 (9.2%)	60/429 (14.0%)	0.6	
101/823 (12.3%)	136/794 (17.1%)	0.6	
356/3258 (10.9%)	470/3293 (14.3%)	0.7	
151/1290(11.7%)	210/1226 (17.1%)	0.6	
270/2533 (10.7%)	361/2575 (14.0%)	0.7	
37/254 (14.6%)	32/267 (12.0%)	1.2	
157/1481 (10.6%)	196/1386 (14.1%)	0.7	
157/1347 (11.7%)	208/1364 (15.2%)	0.7	
145/1258 (11.5%)	202/1339 (15.1%)	0.7	
183/1919 (9.5%)	245/1942 (12.6%)	0.7	
276/2167 (12.7%)	361/2147 (16.8%)	0.7	


A按在第1年時達成之甘油三酸酯含量的主要終點(ITT)
危險比(95% CI):
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯<150 vs ≥150 mg/dL 0.99 (0.84-1.16)
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯≥150 mg/dL vs 安慰劑 0.71 (0.63-0.79)
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯<150 mg/dL vs 安慰劑 0.70 (0.60-0.81)
安慰劑
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯≥150 mg/dL
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯<150 mg/dL
具有事件之患者(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
安慰劑 4090 3743 3327 2807 2347 1358
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯≥150 mg/dL 2364 2276 2085 1775 1473 803
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯<150 mg/dL 1325 1277 1179 1040 922 571

【圖10A】

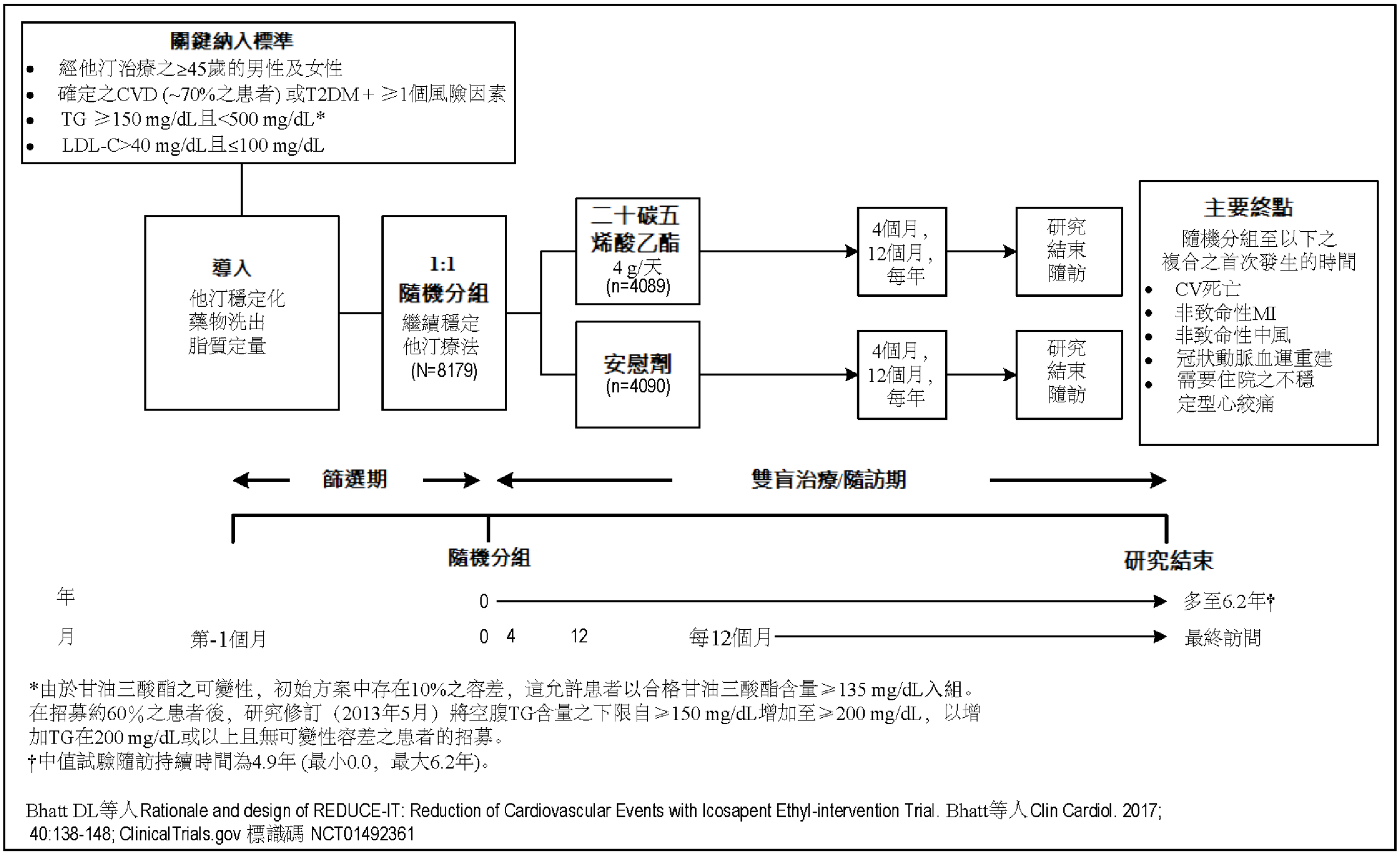

B按在第1年時達成之甘油三酸酯含量的關鍵次要終點
危險比(95% CI):
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯<150 vs ≥150 mg/dL 1.00 (0.82-1.23)
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯≥150 mg/dL vs 安慰劑 0.67 (0.56-0.80)
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯<150 mg/dL vs 安慰劑 0.66 (0.57-0.77)
安慰劑
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯≥150 mg/dL
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯<150 mg/dL
具有事件之患者(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
安慰劑 4090 3837 3500 3002 2542 1487
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯≥150 mg/dL 2364 2319 2171 1875 1579 879
二十碳五烯酸乙酯甘油三酸酯<150 mg/dL 1325 1300 1218 1096 986 620

【圖10B】


終點
主要複合(ITT)
關鍵次要複合(ITT)
CV死亡或非致命性MI
致命性或非致命性MI
急迫或緊急血運重建
CV死亡
因UA之住院
致命性或非致命性中風
總死亡率/非致命性MI/非致命性中風
總死亡率
二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)
安慰劑 n/N (%)
HR (95% CI)
p值
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.752 (0.682, 0.830)
<.0001
459/4089 (11.2%)
606/4090 (14.8%)
0.735 (0.651, 0.830)
<.0001
392/4089 (9.6%)
507/4090 (12.4%)
0.753 (0.660, 0.859)
<.0001
250/4089 (6.1%)
355/4090 (8.7%)
0.688 (0.585, 0.808)
<.0001
216/4089 (5.3%)
321/4090 (7.8%)
0.653 (0.550, 0.776)
<.0001
174/4089 (4.3%)
213/4090 (5.2%)
0.803 (0.657, 0.981)
0.03
108/4089 (2.6%)
157/4090 (3.8%)
0.679 (0.531, 0.868)
0.002
98/4089 (2.4%)
134/4090 (3.3%)
0.720 (0.555, 0.934)
0.01
549/4089 (13.4%)
690/4090 (16.9%)
0.772 (0.690, 0.864)
<.0001
274/4089 (6.7%)
310/4090 (7.6%)
0.870 (0.739, 1.023)
ns
危險比
(95% CI)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

【圖11】

【圖12】

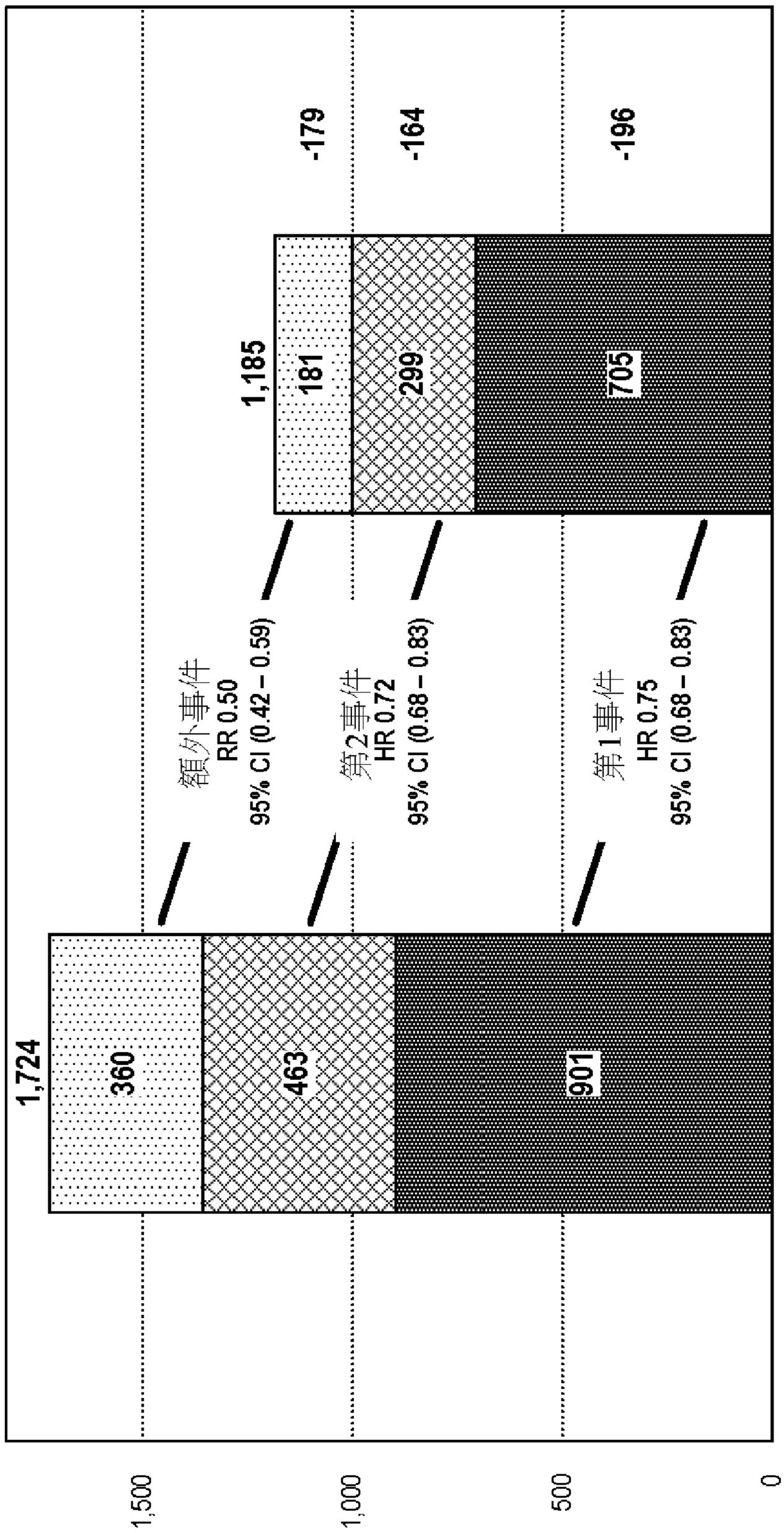


*由於甘油三酸酯之可變性，初始方案中存在10%之容差，這允許患者以合格甘油三酸酯含量≥135 mg/dL入組。在招募約60%之患者後，研究修訂（2013年5月）將空腹TG含量之下限自≥150 mg/dL增加至≥200 mg/dL，以增加TG在200 mg/dL或以上且無可變性容差之患者的招募。

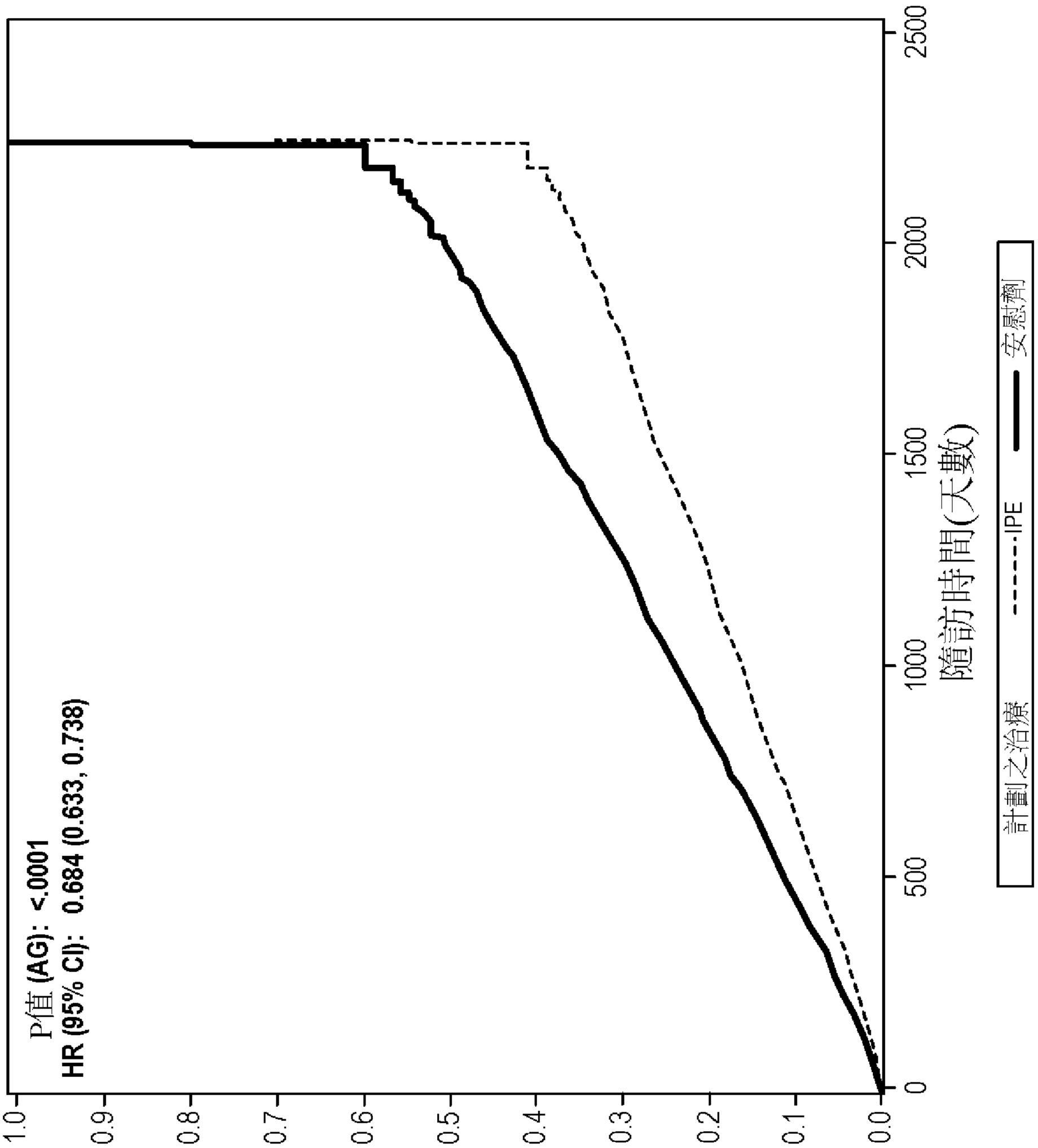
†中值試驗隨訪持續時間為4.9年 (最小0.0，最大6.2年)。

Bhatt DL等人Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-intervention Trial. Bhatt等人Clin Cardiol. 2017; 40:138-148; ClinicalTrials.gov 標識碼 NCT01492361

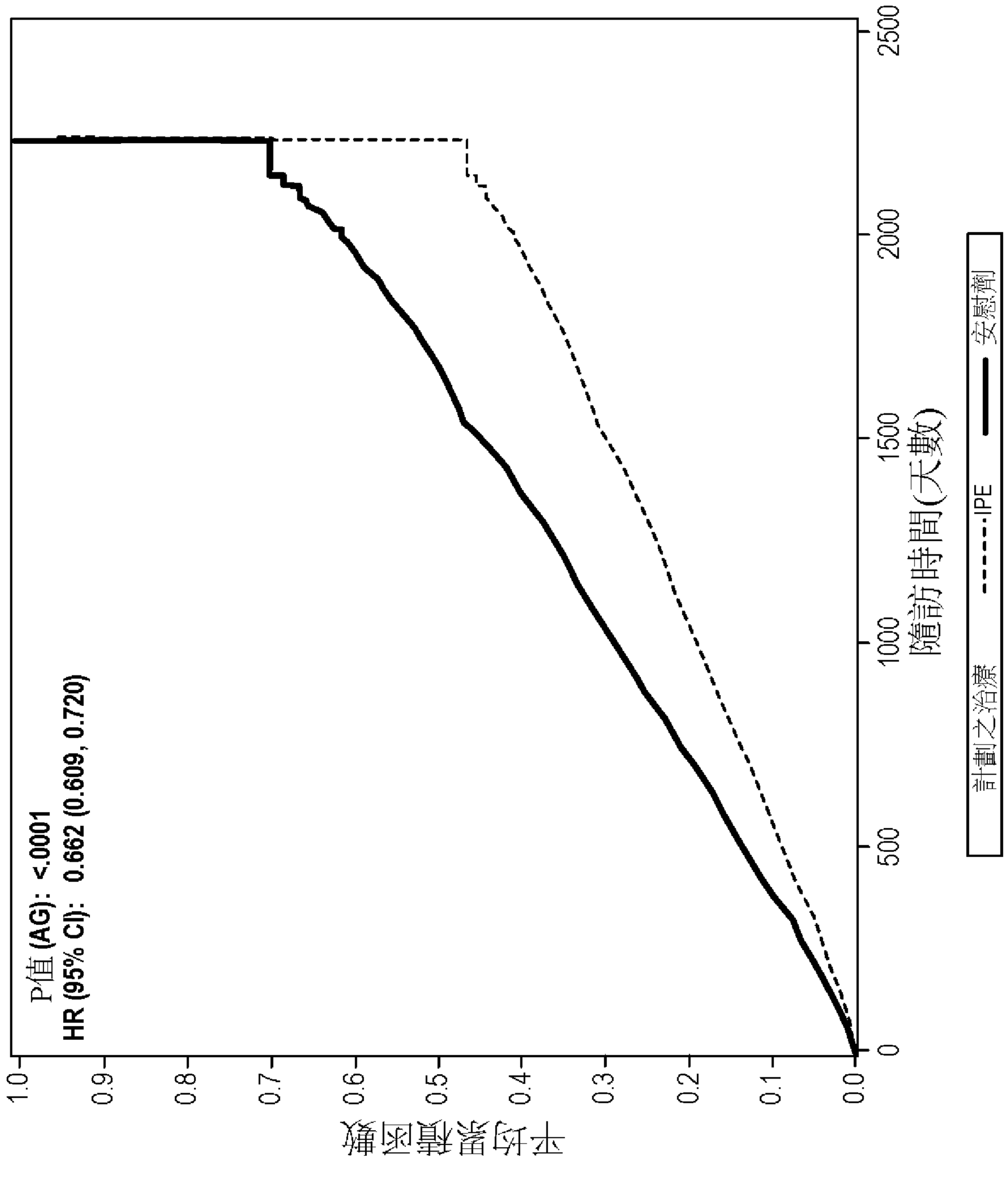
202045154


-179
-164
-196
1,185
181
299
705
額外事件
RR 0.50
95% CI (0.42 – 0.59)
第2事件
HR 0.72
95% CI (0.68 – 0.83)
第1事件
HR 0.75
95% CI (0.68 – 0.83)
1,724
360
463
901
1,500
1,000
500
0
事件數目
安慰劑
事件
二十碳五烯酸乙酯
事件
第1
第2
第3 + 事件

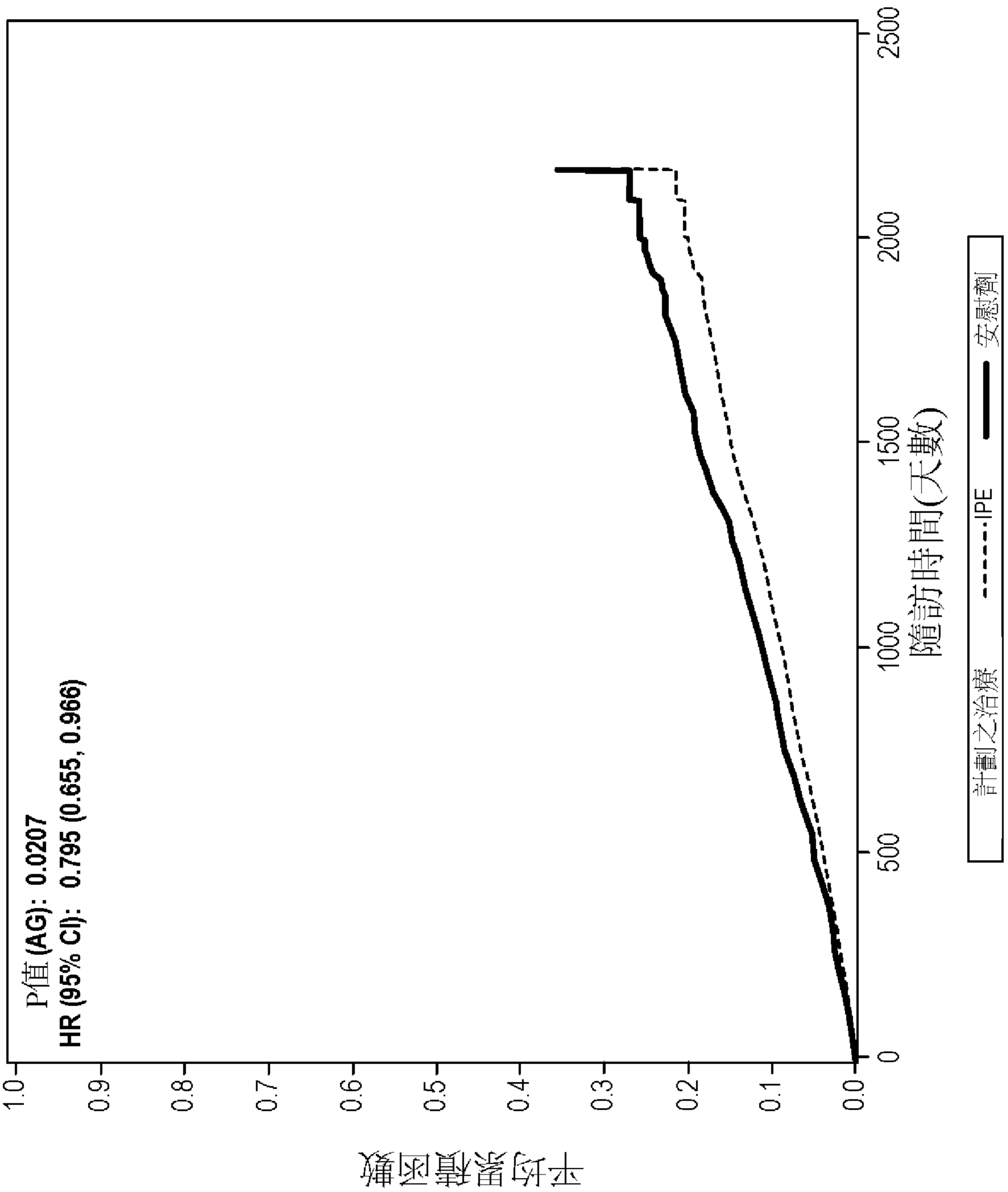
【圖13】


P值 (AG): <.0001
HR (95% CI): 0.684 (0.633, 0.738)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
隨訪時間(天數)
計劃之治療
IPE
安慰劑
平均累積函數

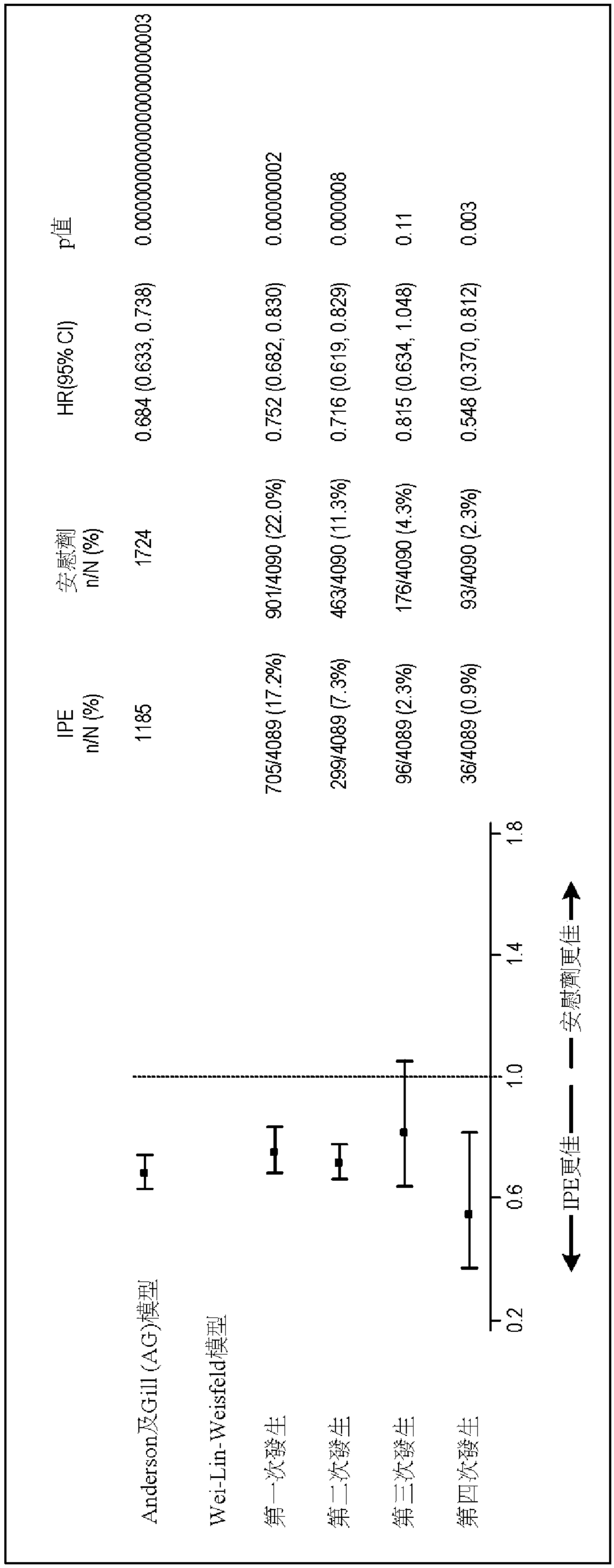
【圖14】


P值 (AG): <.0001
HR (95% CI): 0.662 (0.609, 0.720)
平均累積函數
隨訪時間(天數)
計劃之治療
安慰劑
IPE
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
0
500
1000
1500
2000
2500

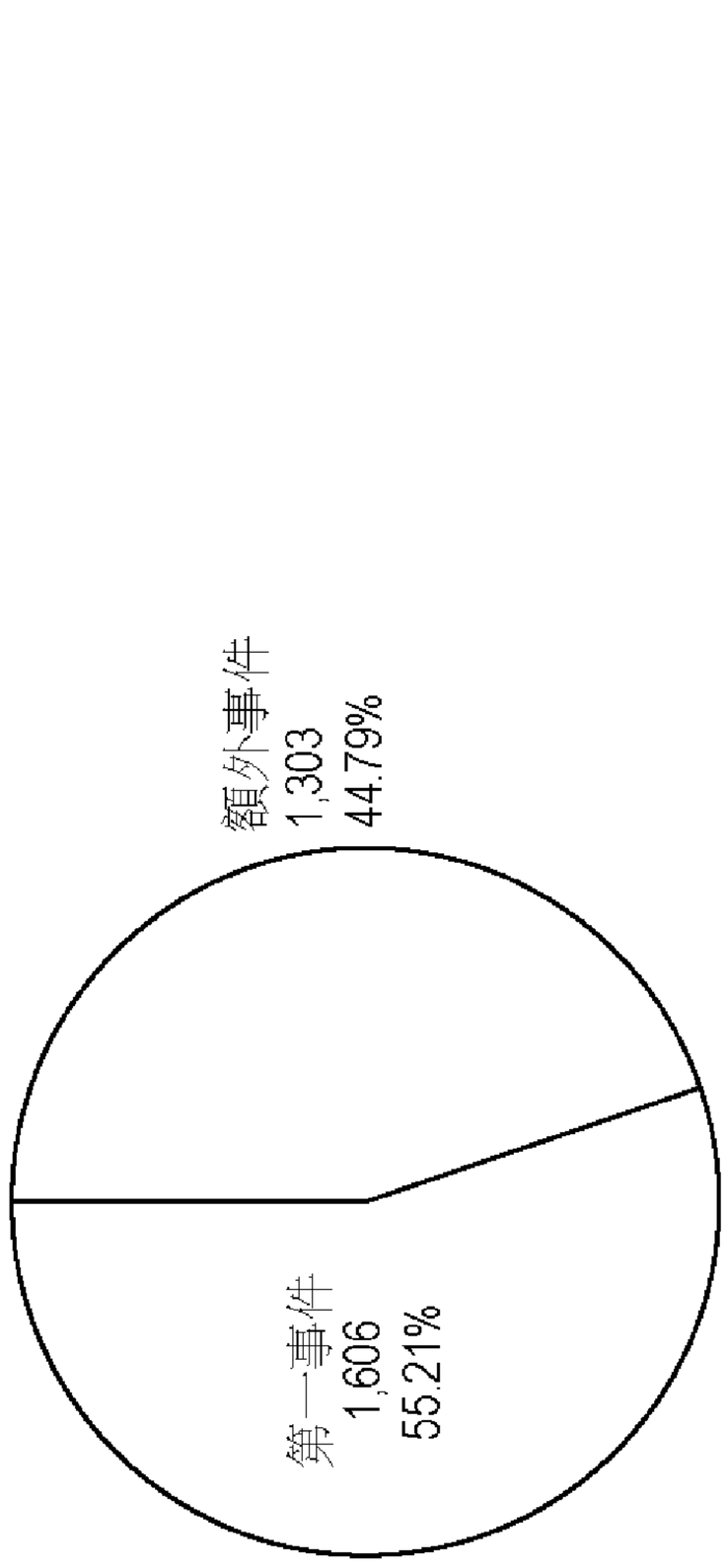
【圖15】

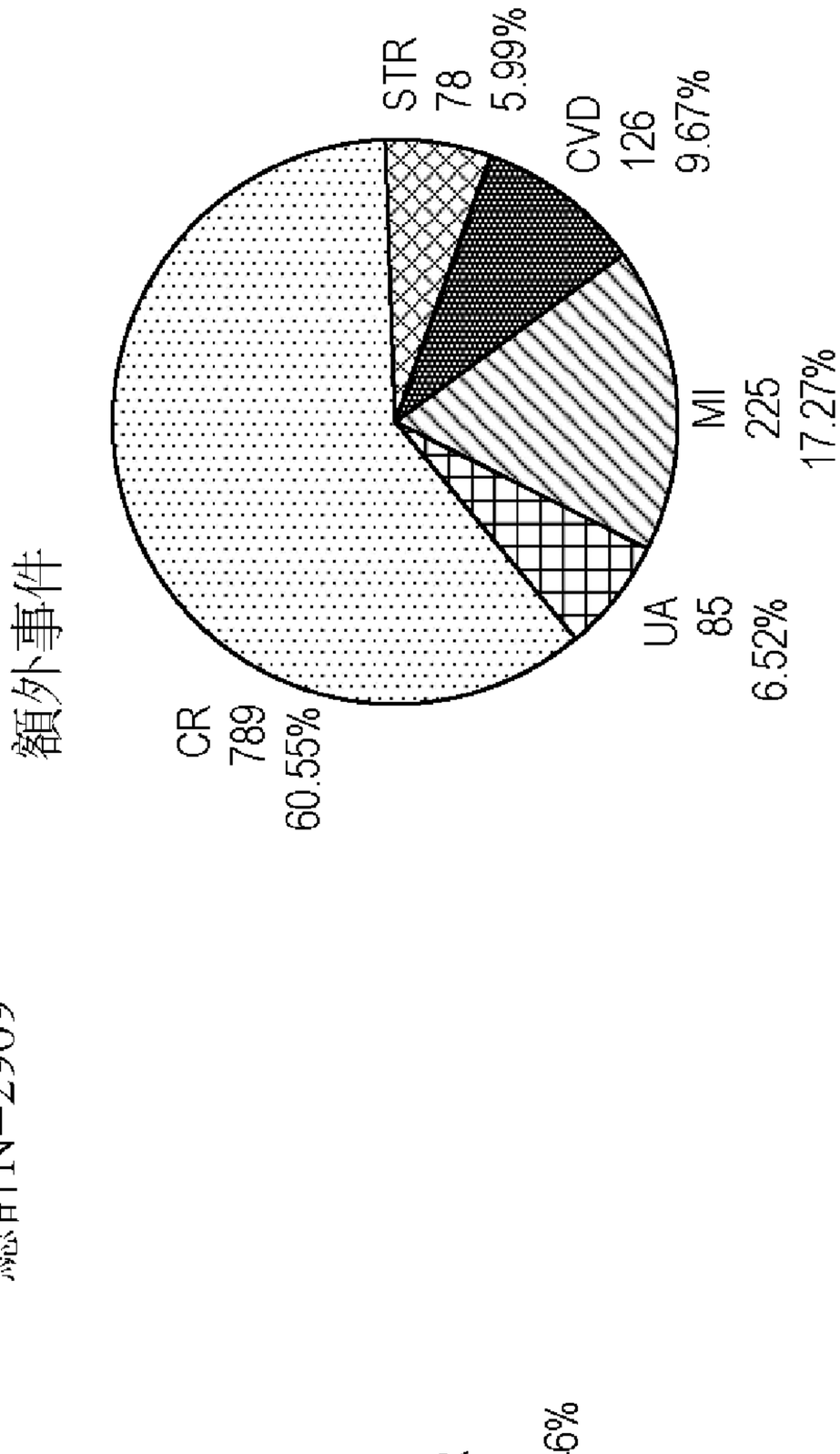

P值 (AG): 0.0207
HR (95% CI): 0.795 (0.655, 0.966)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
隨訪時間(天數)
累積風險函數
計劃之治療
IPE
安慰劑

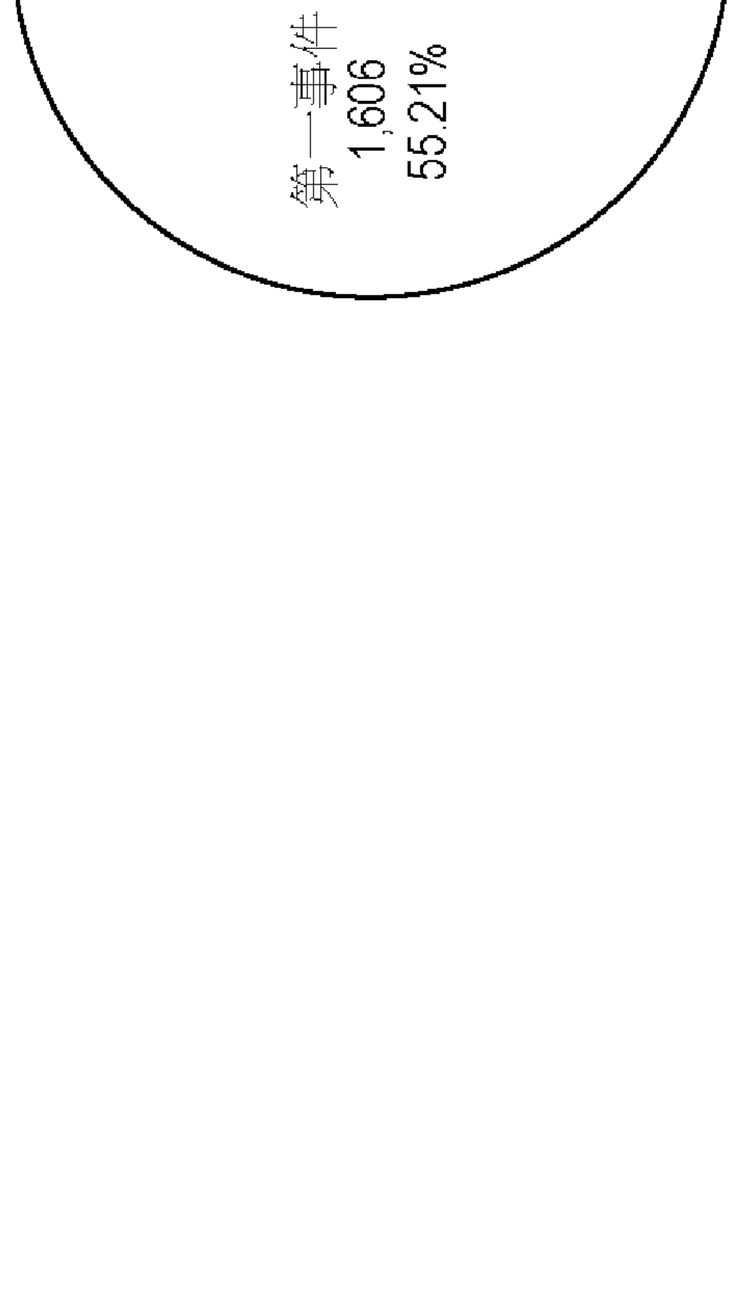
【圖16】

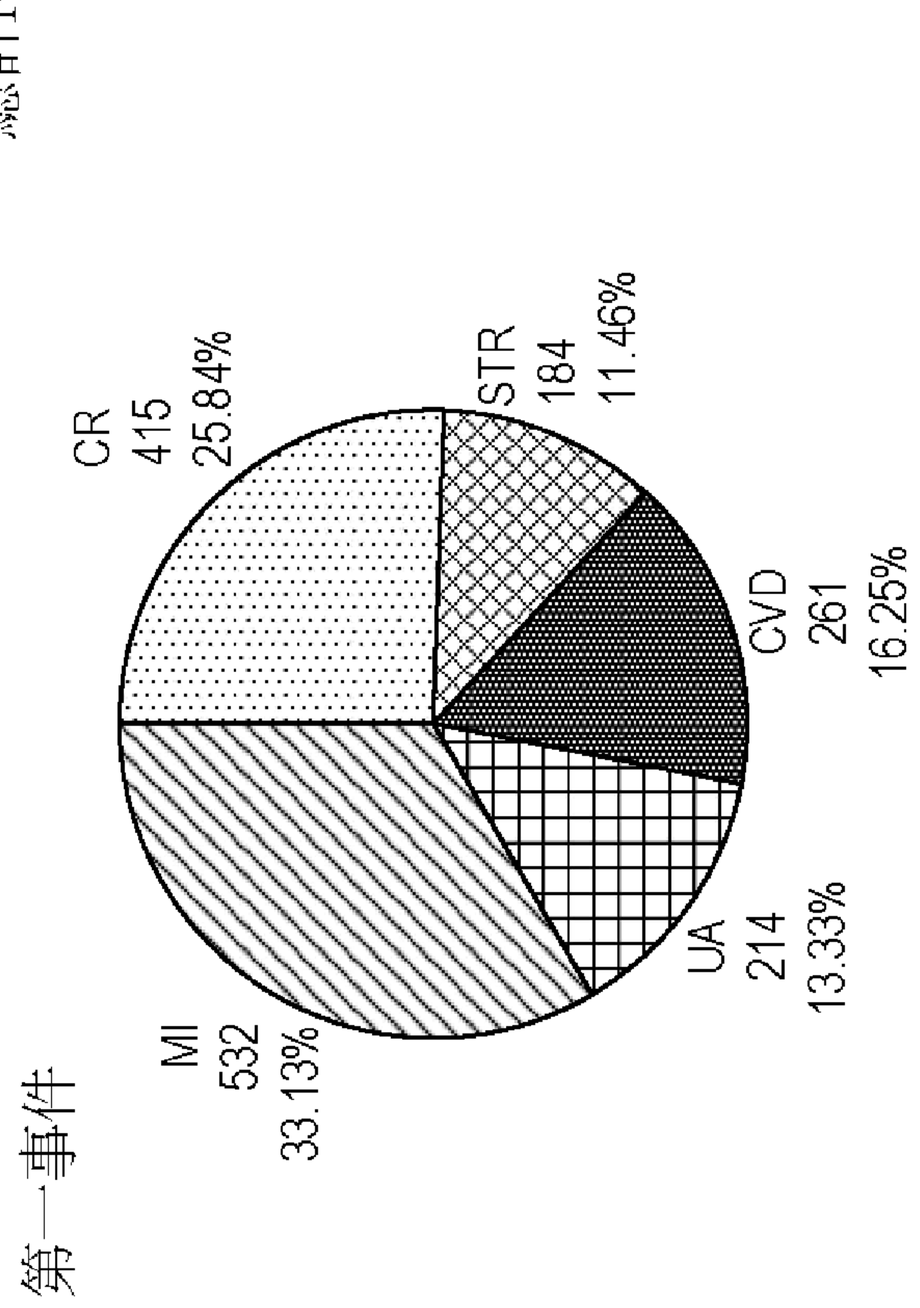

IPE
n/N (%)
安慰劑
n/N (%)
HR(95% CI)
p值
1185
1724
0.684 (0.633, 0.738)
0.000000000000000003
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.752 (0.682, 0.830)
0.00000002
299/4089 (7.3%)
463/4090 (11.3%)
0.716 (0.619, 0.829)
0.000008
96/4089 (2.3%)
176/4090 (4.3%)
0.815 (0.634, 1.048)
0.11
36/4089 (0.9%)
93/4090 (2.3%)
0.548 (0.370, 0.812)
0.003
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
IPE更佳
安慰劑更佳
Anderson及Gill (AG)模型
Wei-Lin-Weisfeld模型
第一次發生
第二次發生
第三次發生
第四次發生

【圖17】

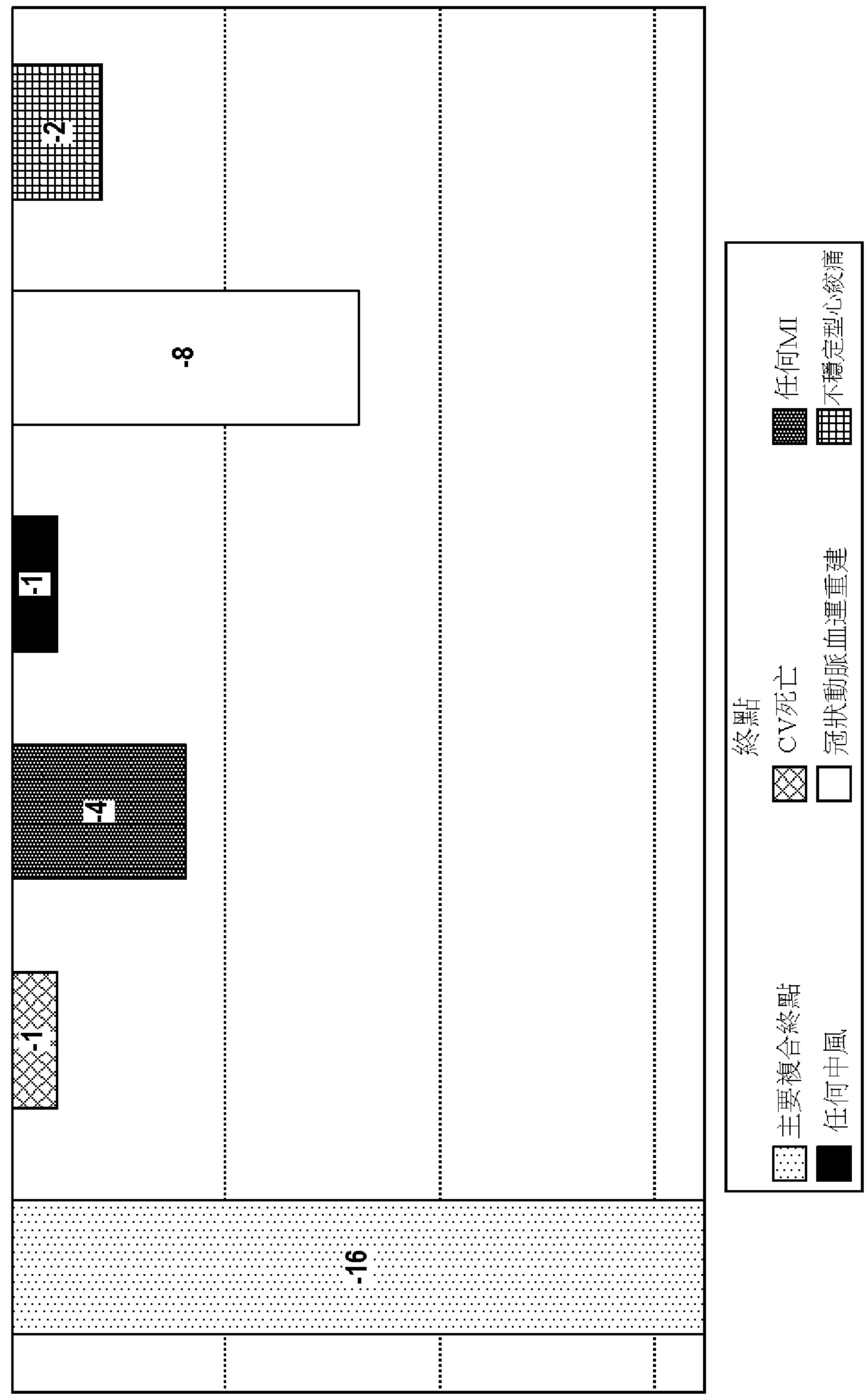

第一事件
1,606
55.21%
額外事件
1,303
44.79%


額外事件
CR
789
60.55%
UA
85
6.52%
MI
225
17.27%
CVD
126
9.67%
STR
78
5.99%

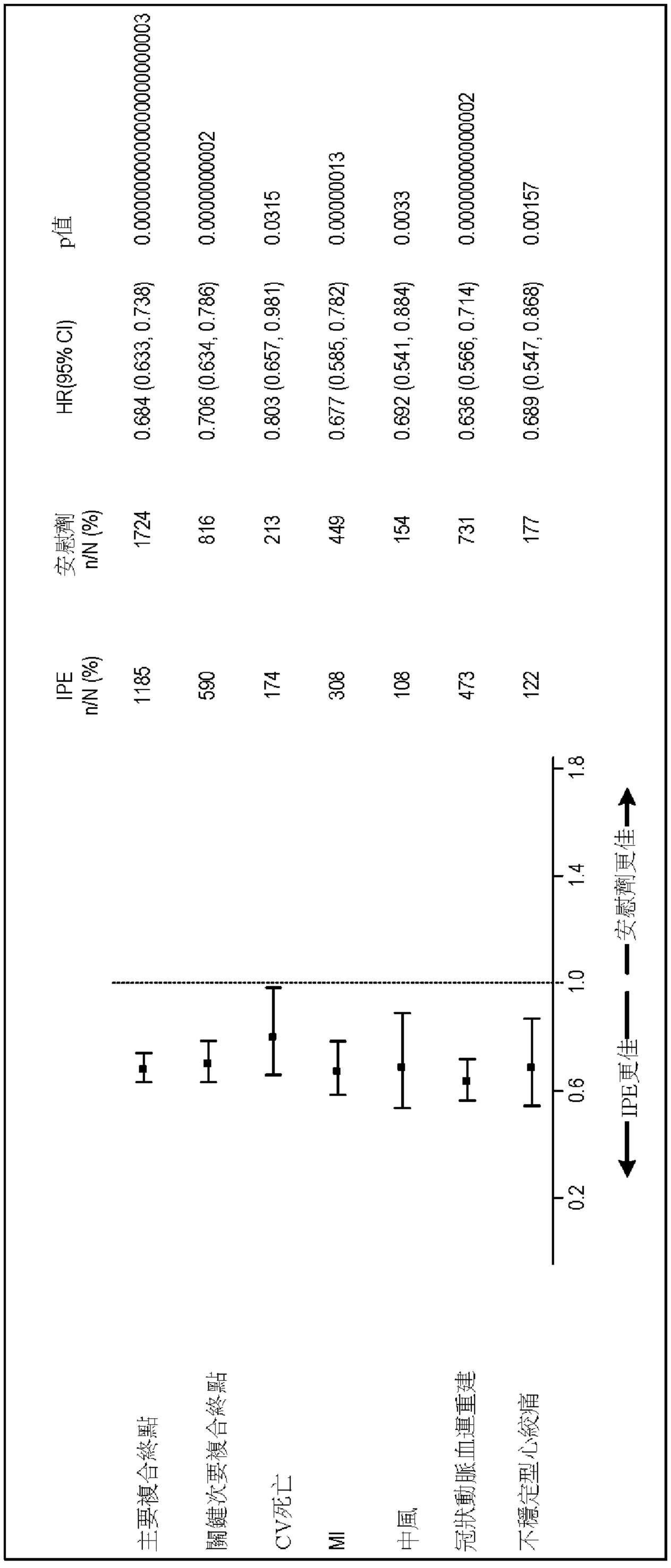

第一事件
MI
532
33.13%
UA
214
13.33%
CVD
261
16.25%
STR
184
11.46%
CR
415
25.84%


總計N=2909

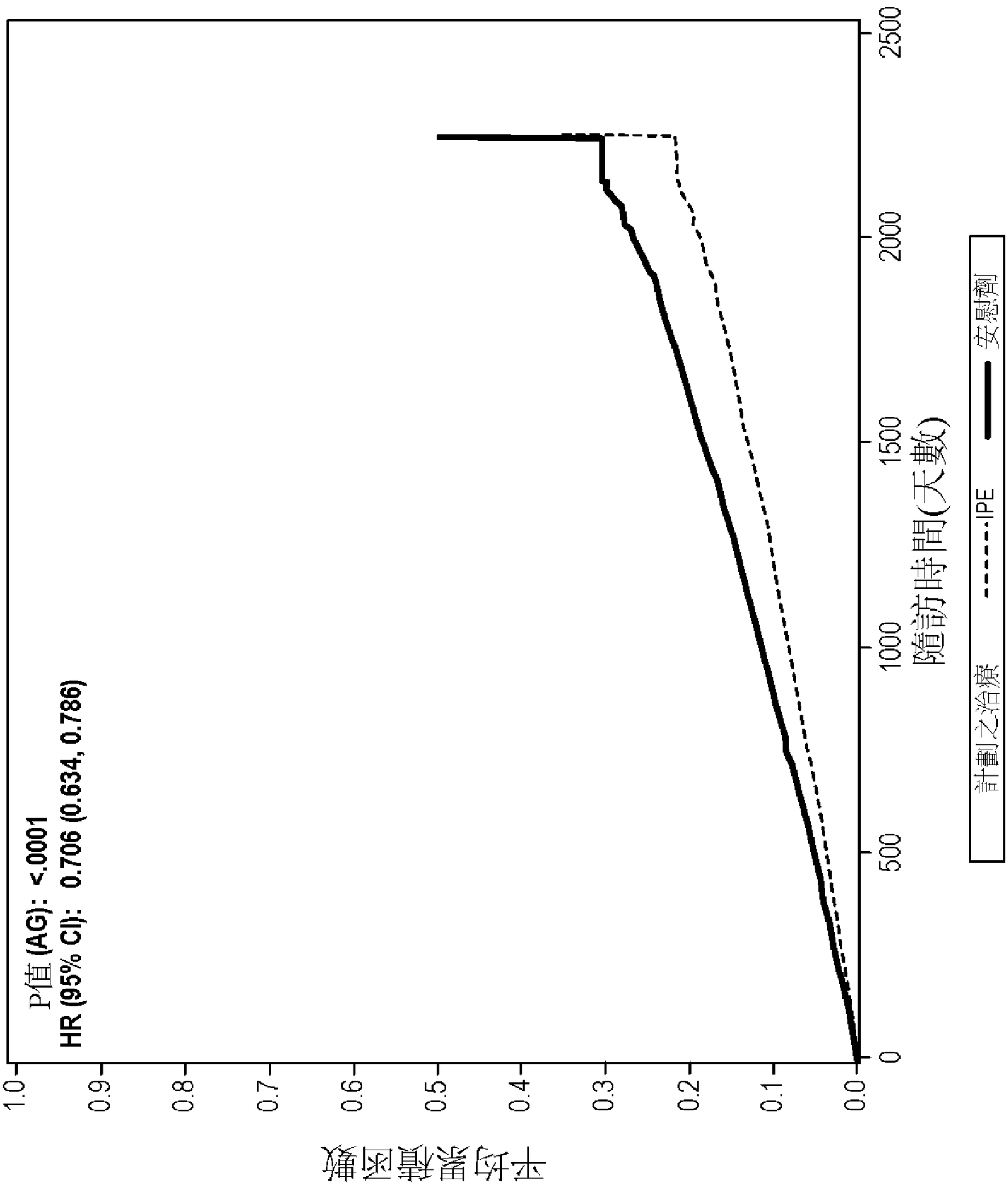
【圖18】



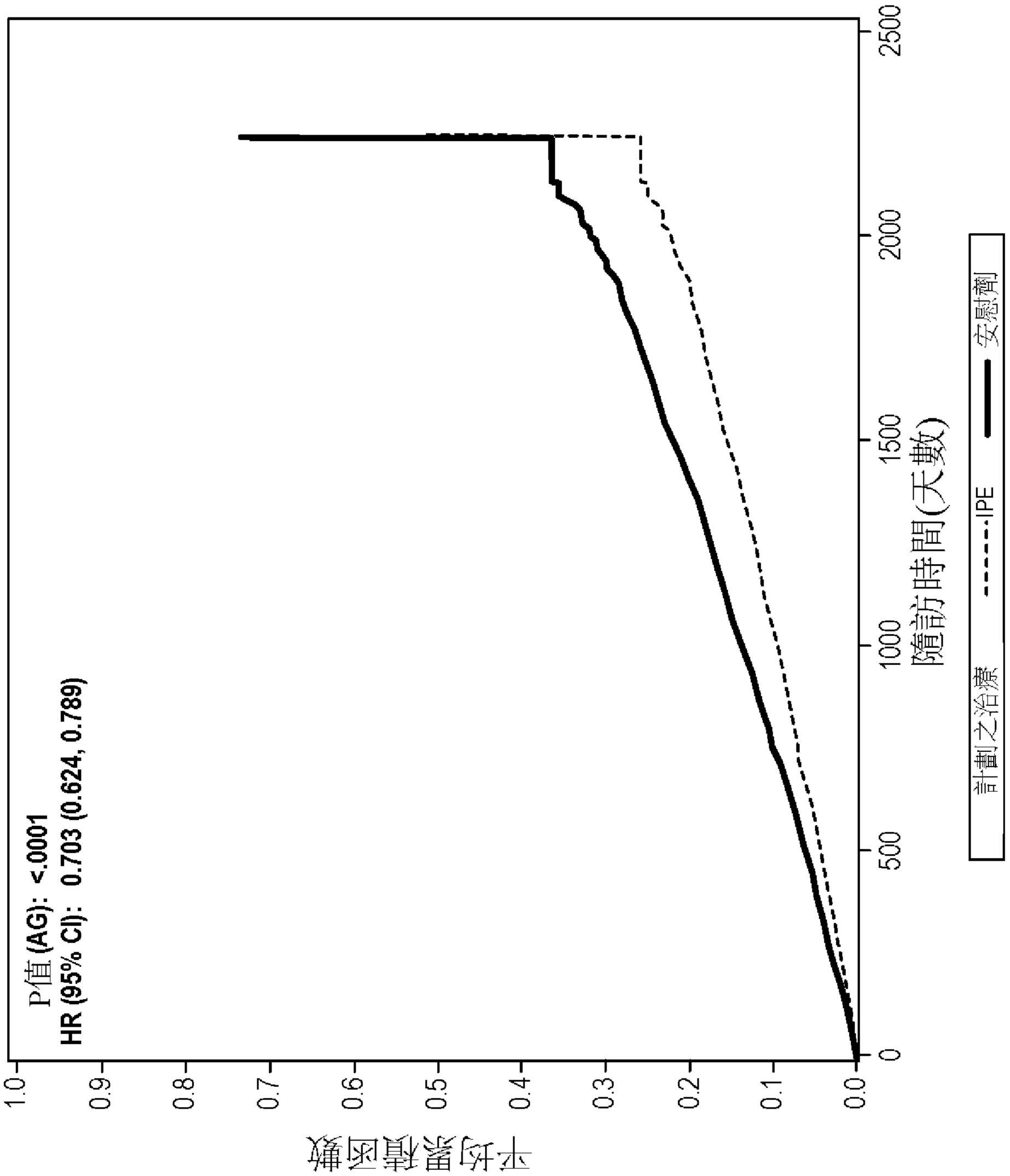
【圖19】


IPE n/N (%)
安慰劑 n/N (%)
HR(95% CI)
p值
1185 1724 0.684 (0.633, 0.738) 0.000000000000000003
590 816 0.706 (0.634, 0.786) 0.0000000002
174 213 0.803 (0.657, 0.981) 0.0315
308 449 0.677 (0.585, 0.782) 0.00000013
108 154 0.692 (0.541, 0.884) 0.0033
473 731 0.636 (0.566, 0.714) 0.000000000002
122 177 0.689 (0.547, 0.868) 0.00157
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
IPE更佳
安慰劑更佳
主要複合終點
關鍵次要複合終點
CV死亡
MI
中風
冠狀動脈血運重建
不穩定型心絞痛

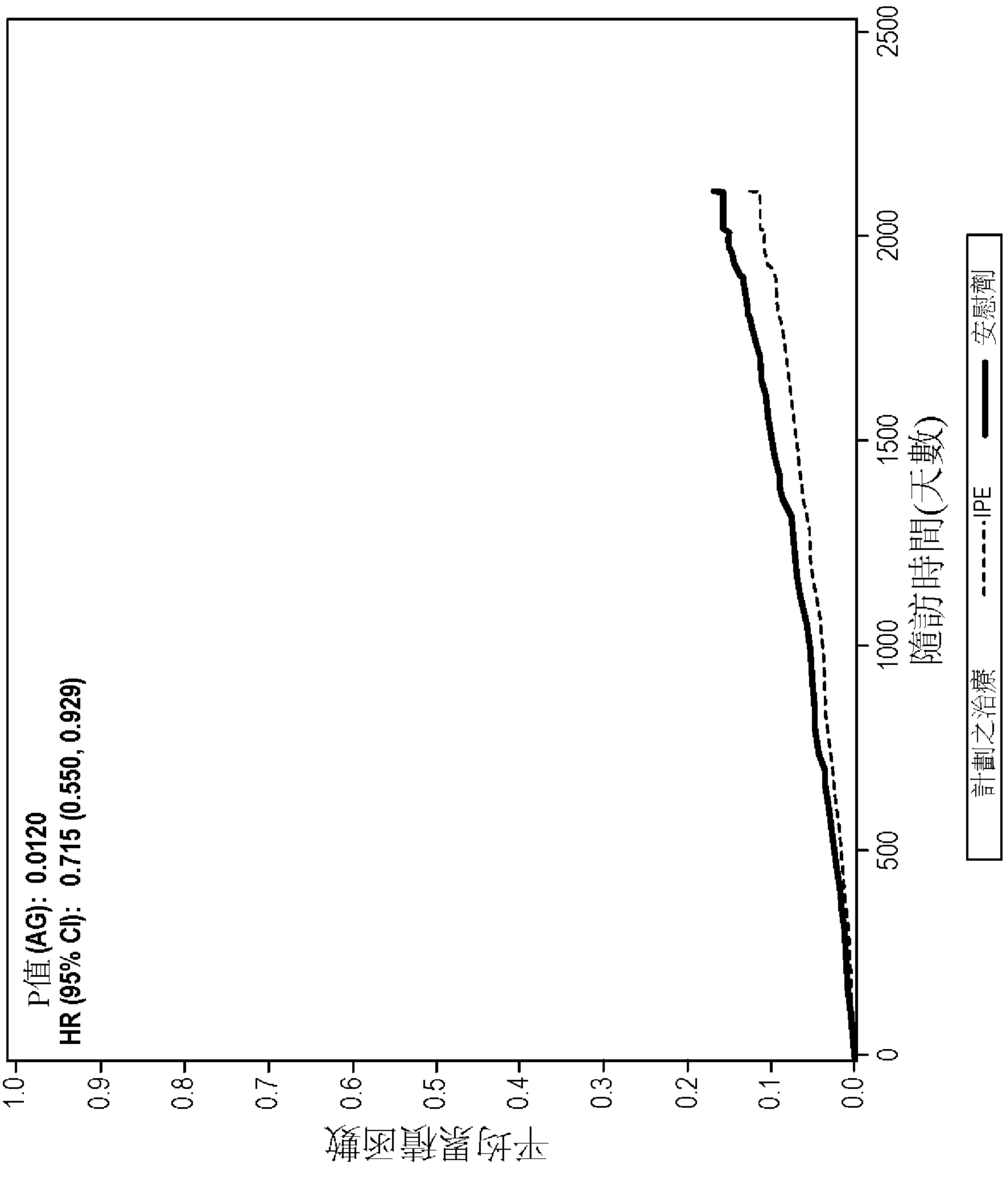
【圖20】


P值 (AG): <.0001
HR (95% CI): 0.706 (0.634, 0.786)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
隨訪時間(天數)
平均累積函數
計劃之治療
IPE
安慰劑

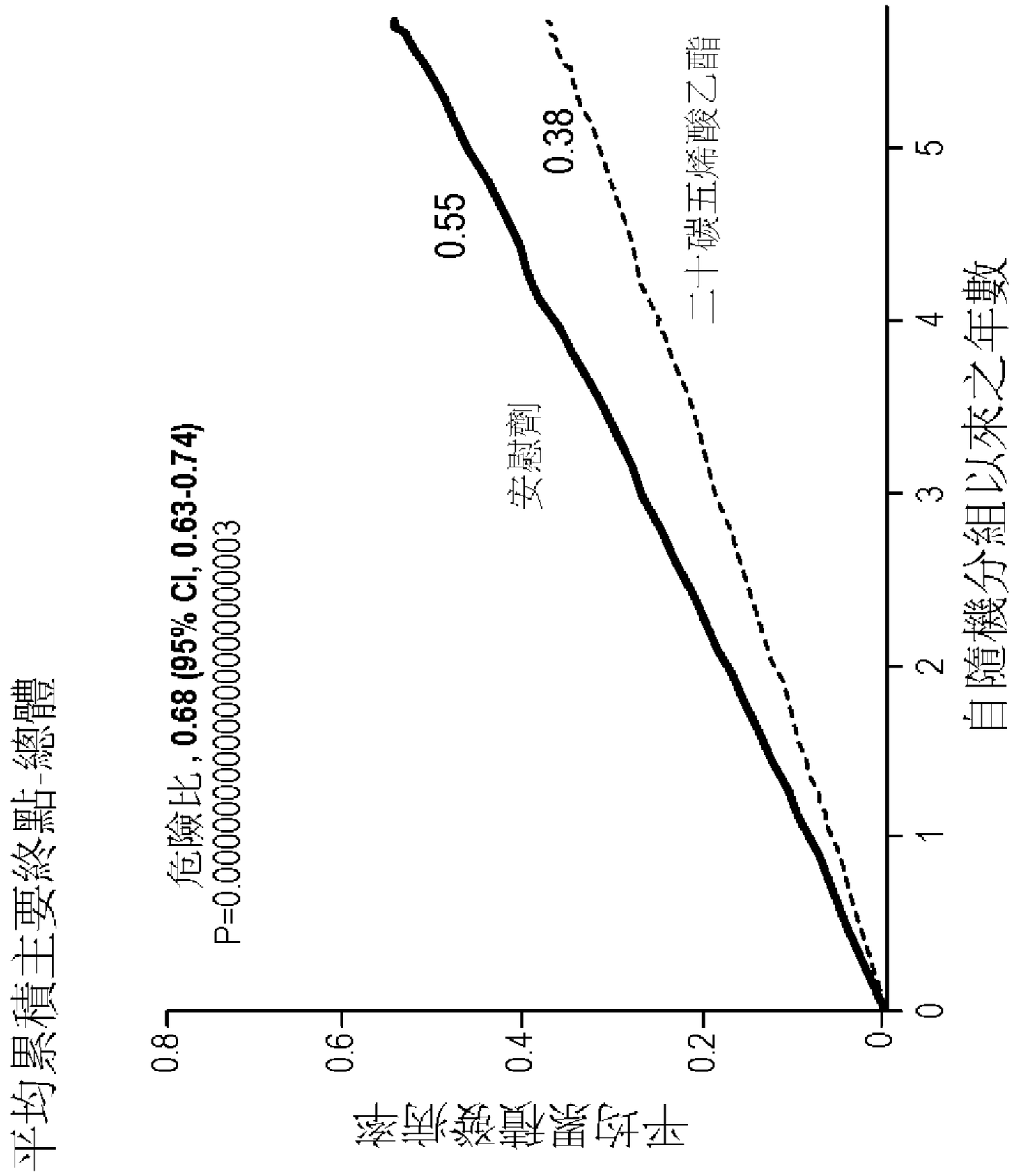
【圖21】


P值 (AG): <.0001
HR (95% CI): 0.703 (0.624, 0.789)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
隨訪時間(天數)
平均累積函數
IPE
安慰劑
計劃之治療

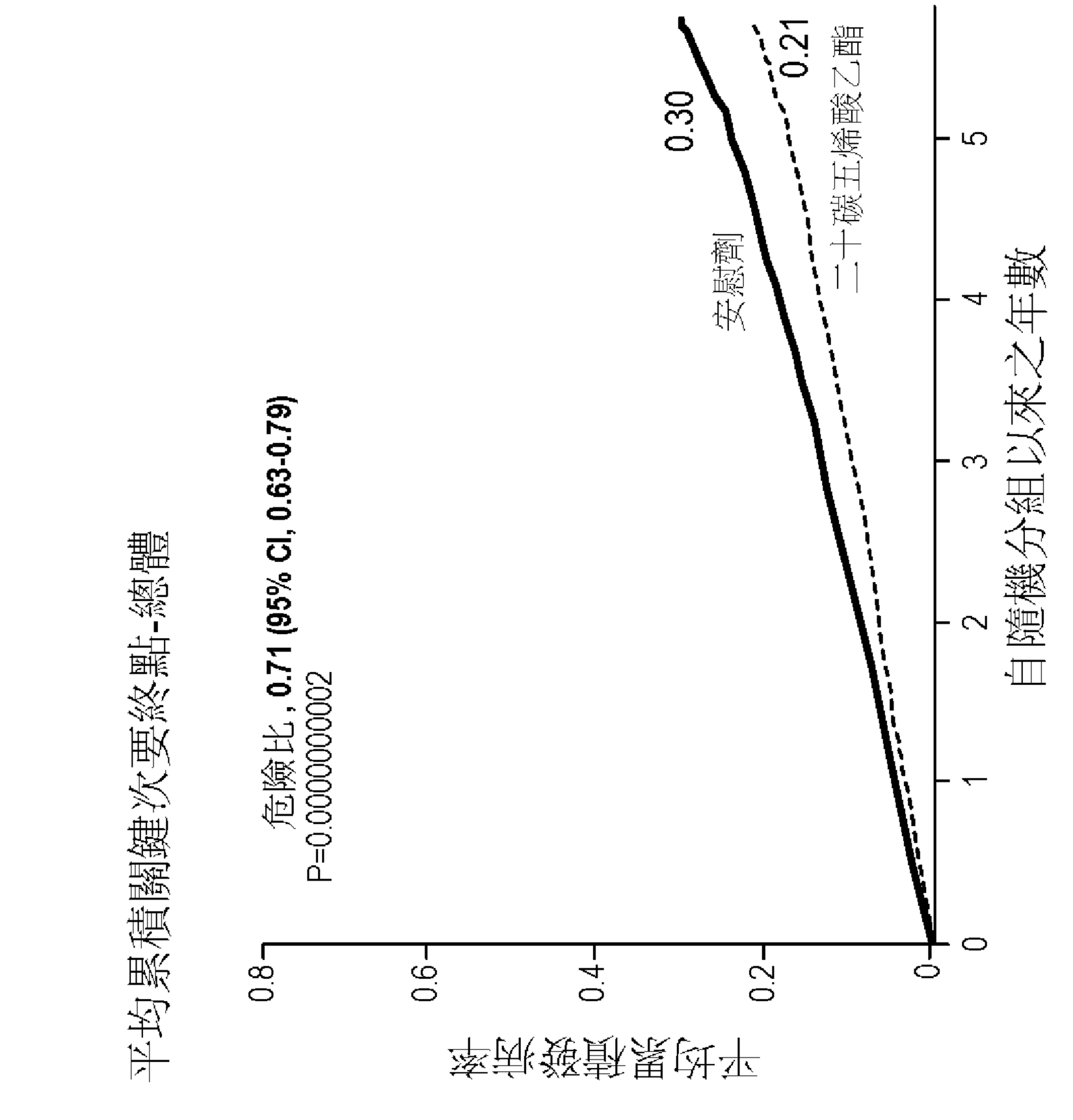
【圖22】


P值 (AG): 0.0120
HR (95% CI): 0.715 (0.550, 0.929)
平均累積函數
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
隨訪時間(天數)
計劃之治療
IPE
安慰劑

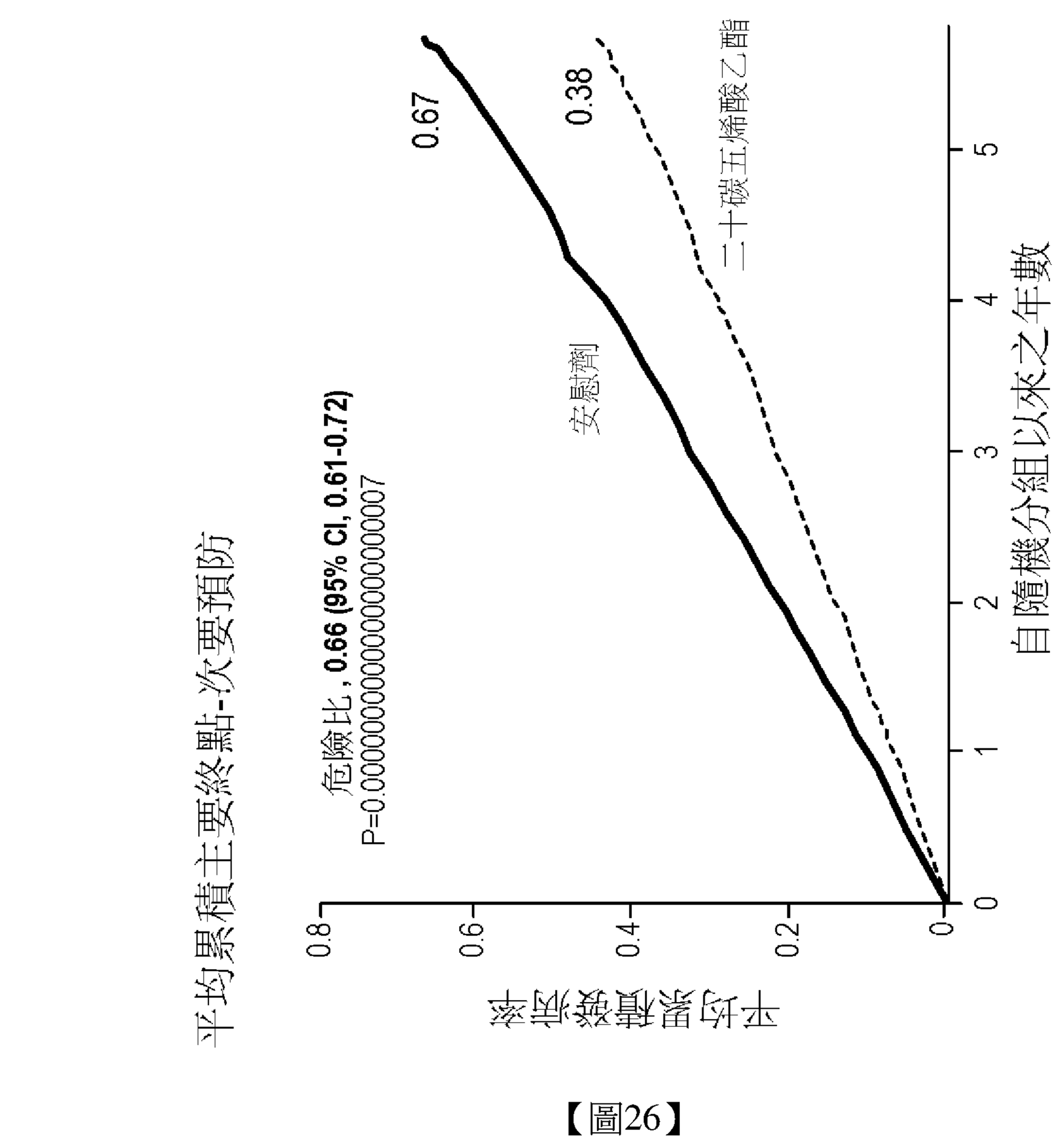
【圖23】


平均累積主要終點-總體
危險比，0.68 (95% CI, 0.63-0.74)
P=0.0000000000000003
平均累積發病率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
1
2
3
4
5
自隨機分組以來之年數
安慰劑
二十碳五烯酸乙酯
0.55
0.38

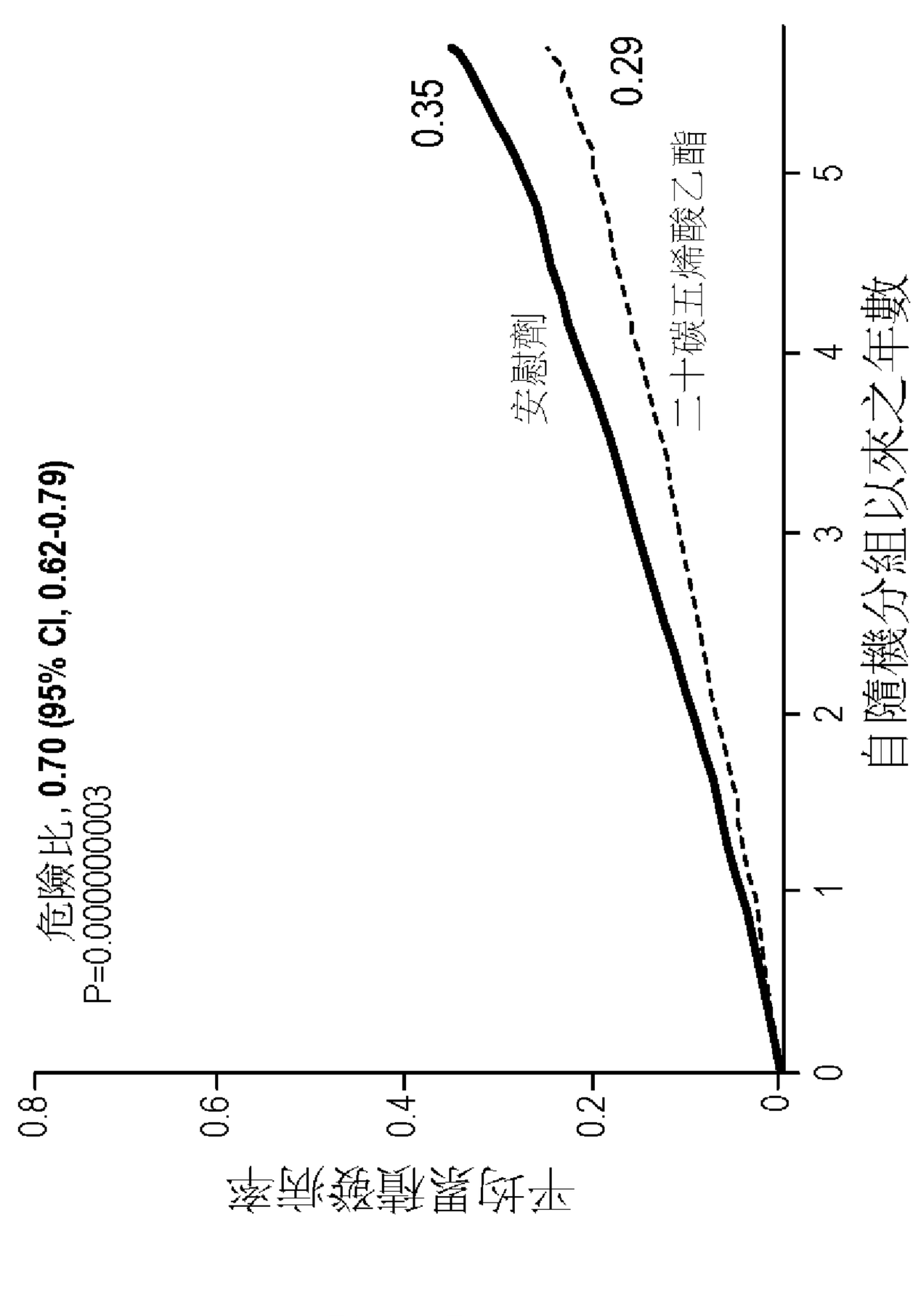
【圖24】


平均累積關鍵次要終點-總體
危險比，0.71 (95% CI, 0.63-0.79)
P=0.000000002
平均累積發病率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
1
2
3
4
5
自隨機分組以來之年數
安慰劑
0.30
二十碳五烯酸乙酯
0.21

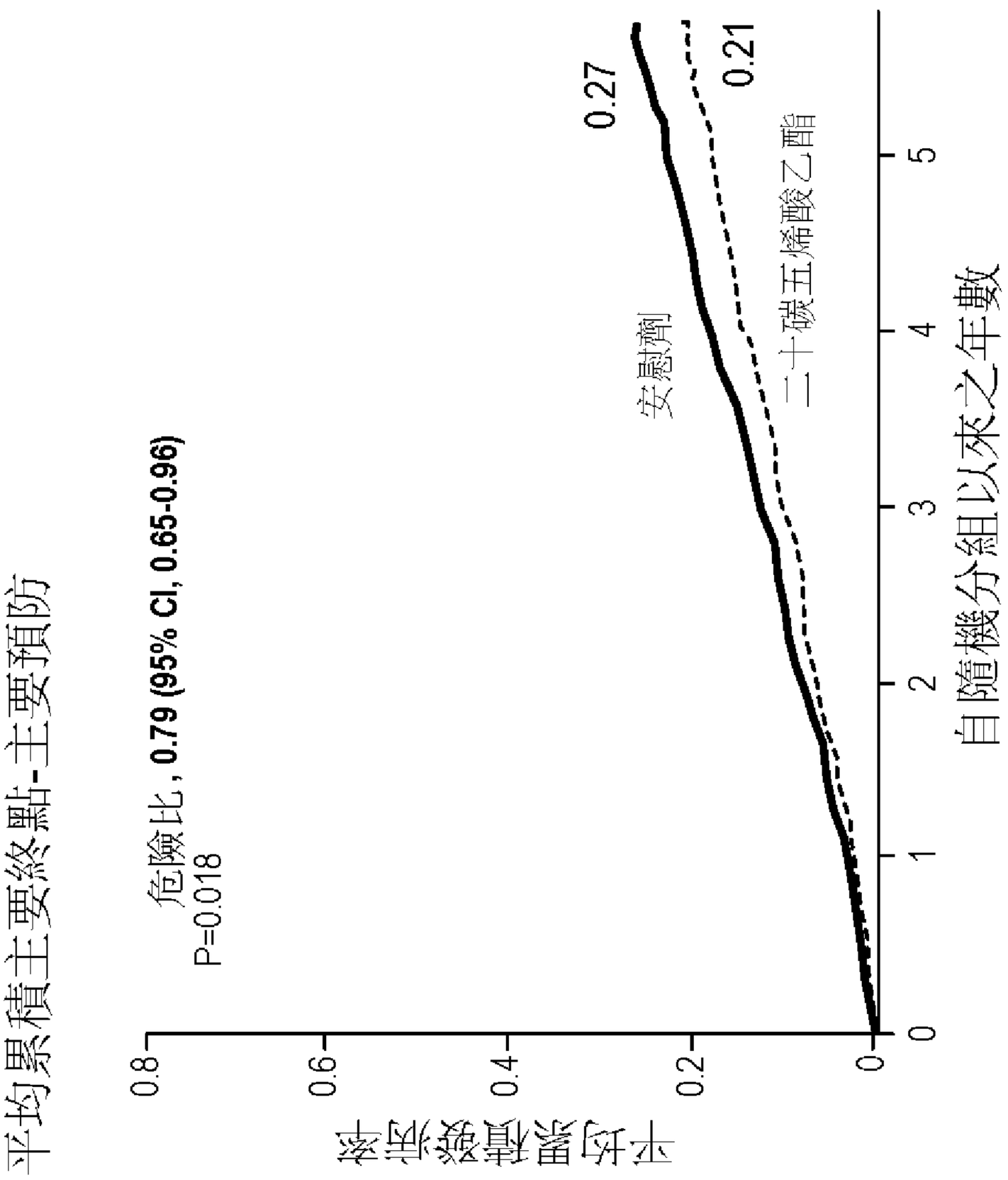
【圖25】


平均累積主要終點-次要預防
危險比，0.66 (95% CI, 0.61-0.72)
P=0.00000000000000000007
平均累積發病率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
1
2
3
4
5
自隨機分組以來之年數
安慰劑
0.67
二十碳五烯酸乙酯
0.38

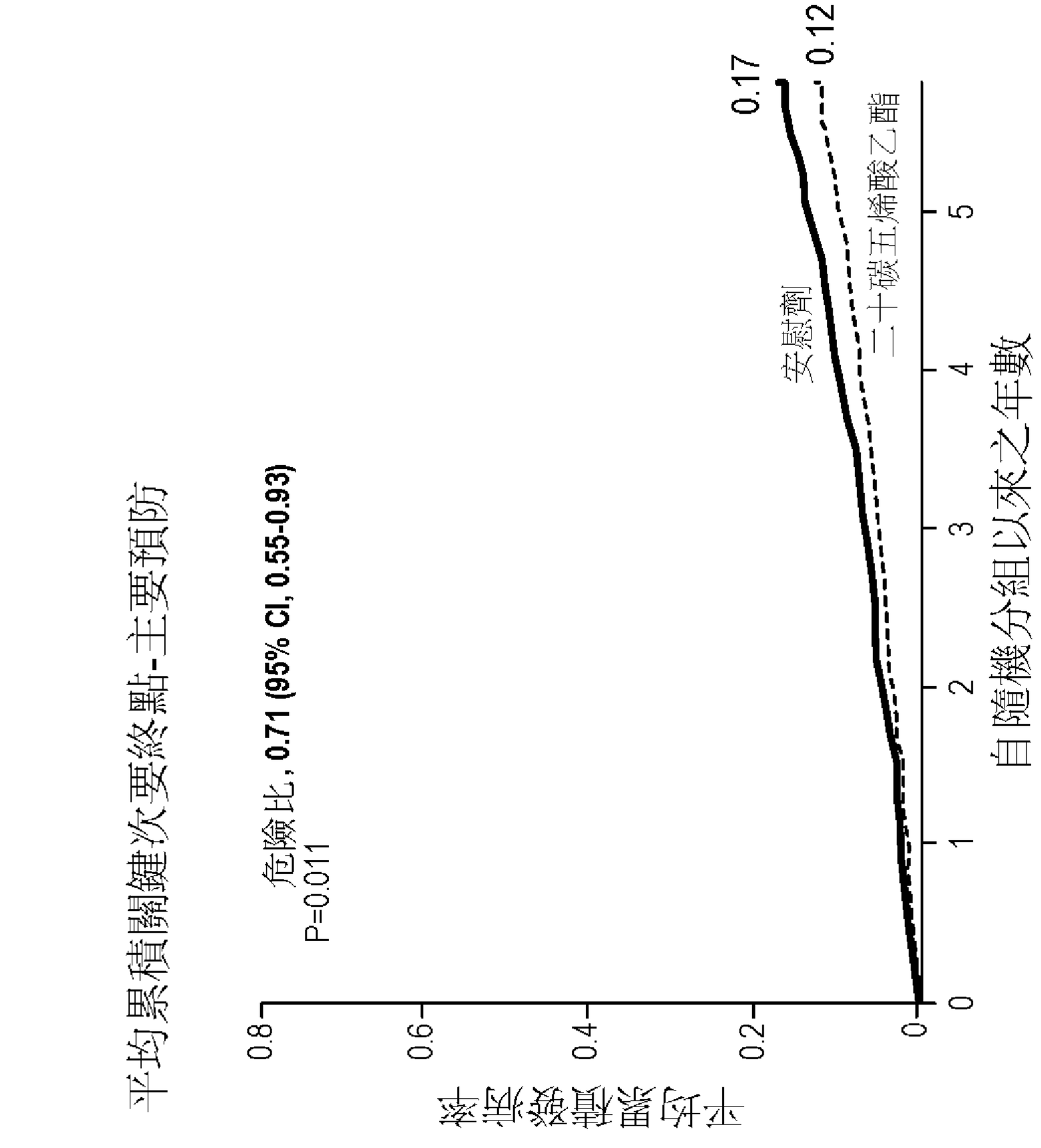
【圖26】


平均累積關鍵次要終點-次要預防
危險比，0.70 (95% CI, 0.62-0.79)
P=0.000000003
平均累積發病率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
1
2
3
4
5
自隨機分組以來之年數
安慰劑
二十碳五烯酸乙酯
0.35
0.29

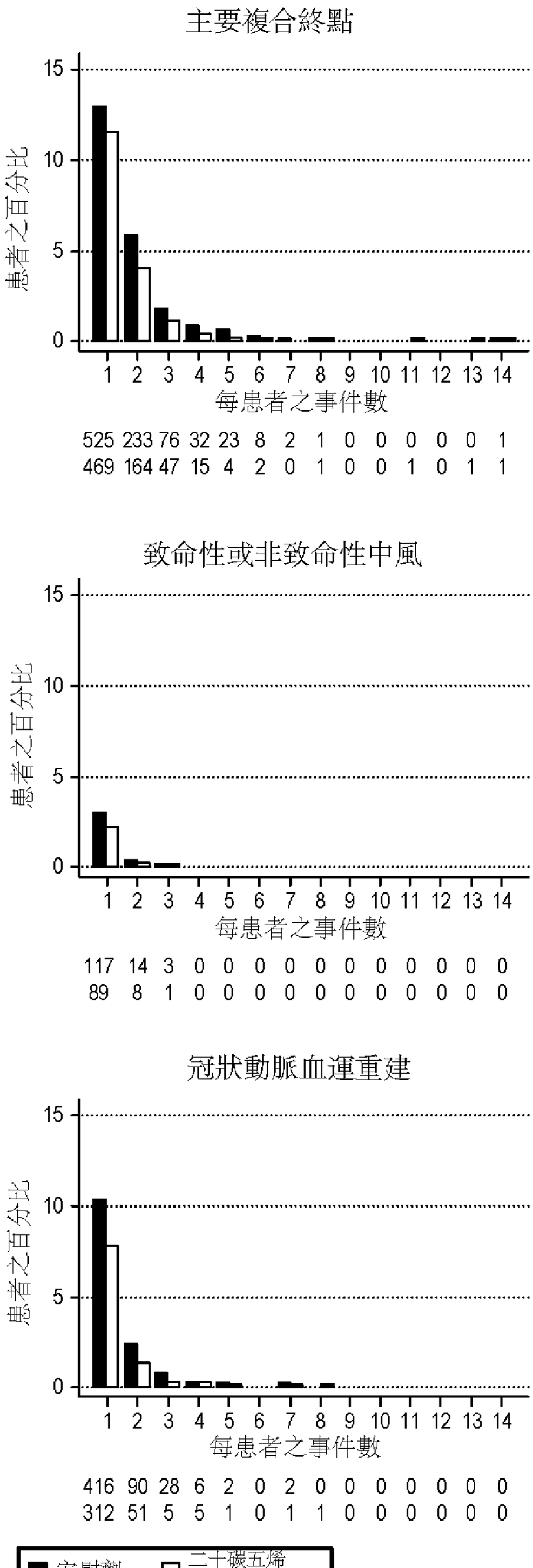
【圖27】


平均累積主要終點-主要預防
危險比，0.79 (95% CI, 0.65-0.96)
P=0.018
平均累積發病率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0.27
0.21
安慰劑
二十碳五烯酸乙酯
0
1
2
3
4
5
自隨機分組以來之年數

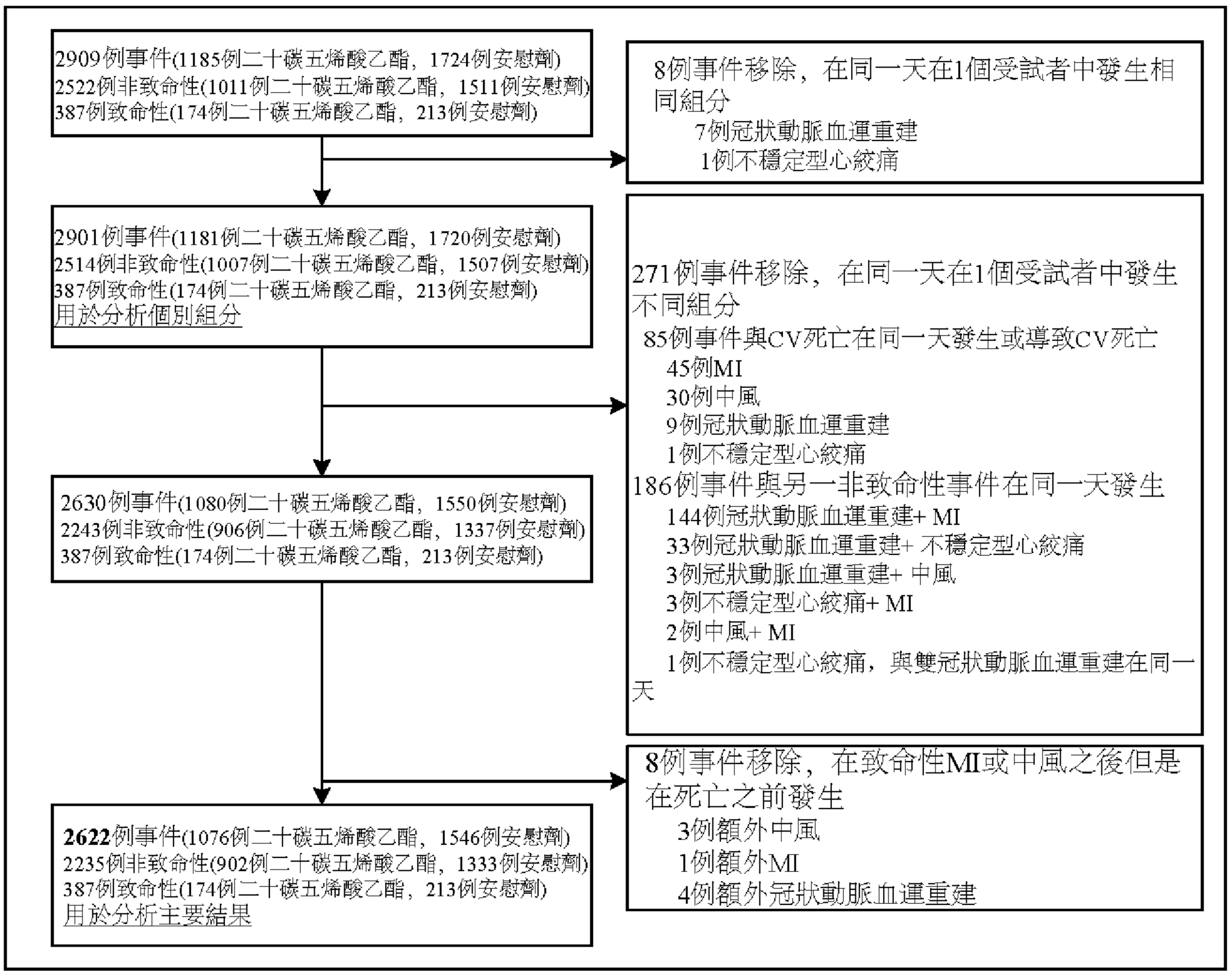
【圖28】


平均累積關鍵次要終點-主要預防
危險比, 0.71 (95% CI, 0.55-0.93)
P=0.011
平均累積發病率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0.17
0.12
安慰劑
二十碳五烯酸乙酯
0
1
2
3
4
5
自隨機分組以來之年數

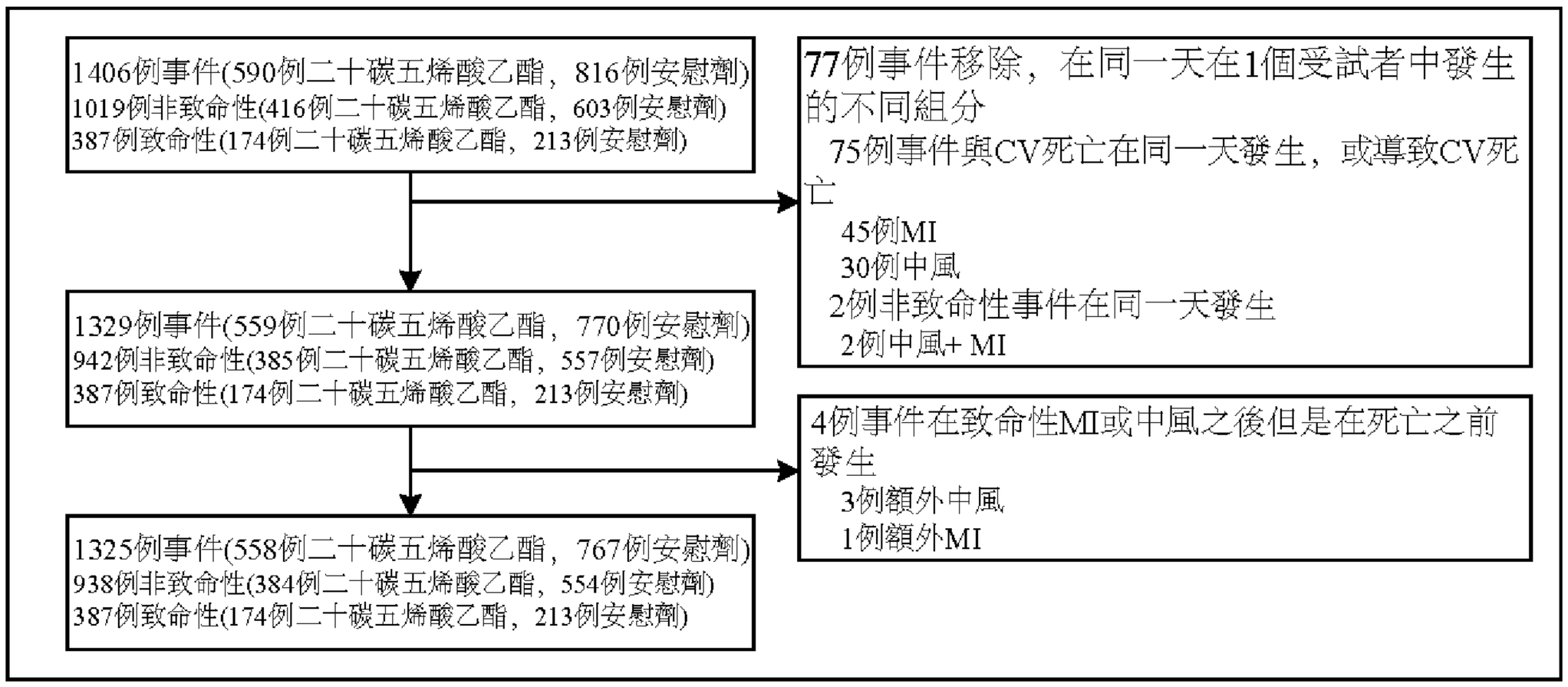
【圖29】


主要複合終點
患者之百分比
15
10
5
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
每患者之事件數
525 233 76 32 23 8 2 1 0 0 0 0 0 1
469 164 47 15 4 2 0 1 0 0 1 0 1 1
致命性或非致命性MI
患者之百分比
15
10
5
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
每患者之事件數
284 58 8 3 1 0 0 1 0 0 0 0 0 0
212 29 4 3 1 0 0 0 1 0 0 0 0 0
致命性或非致命性中風
患者之百分比
15
10
5
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
每患者之事件數
117 14 3 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
89 8 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
因不穩定型心絞痛之住院
患者之百分比
15
10
5
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
每患者之事件數
140 15 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
97 9 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
冠狀動脈血運重建
患者之百分比
15
10
5
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
每患者之事件數
416 90 28 6 2 0 2 0 0 0 0 0 0 0
312 51 5 5 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0
心血管死亡
患者之百分比
15
10
5
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
每患者之事件數
213 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
174 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
安慰劑
二十碳五烯酸乙酯

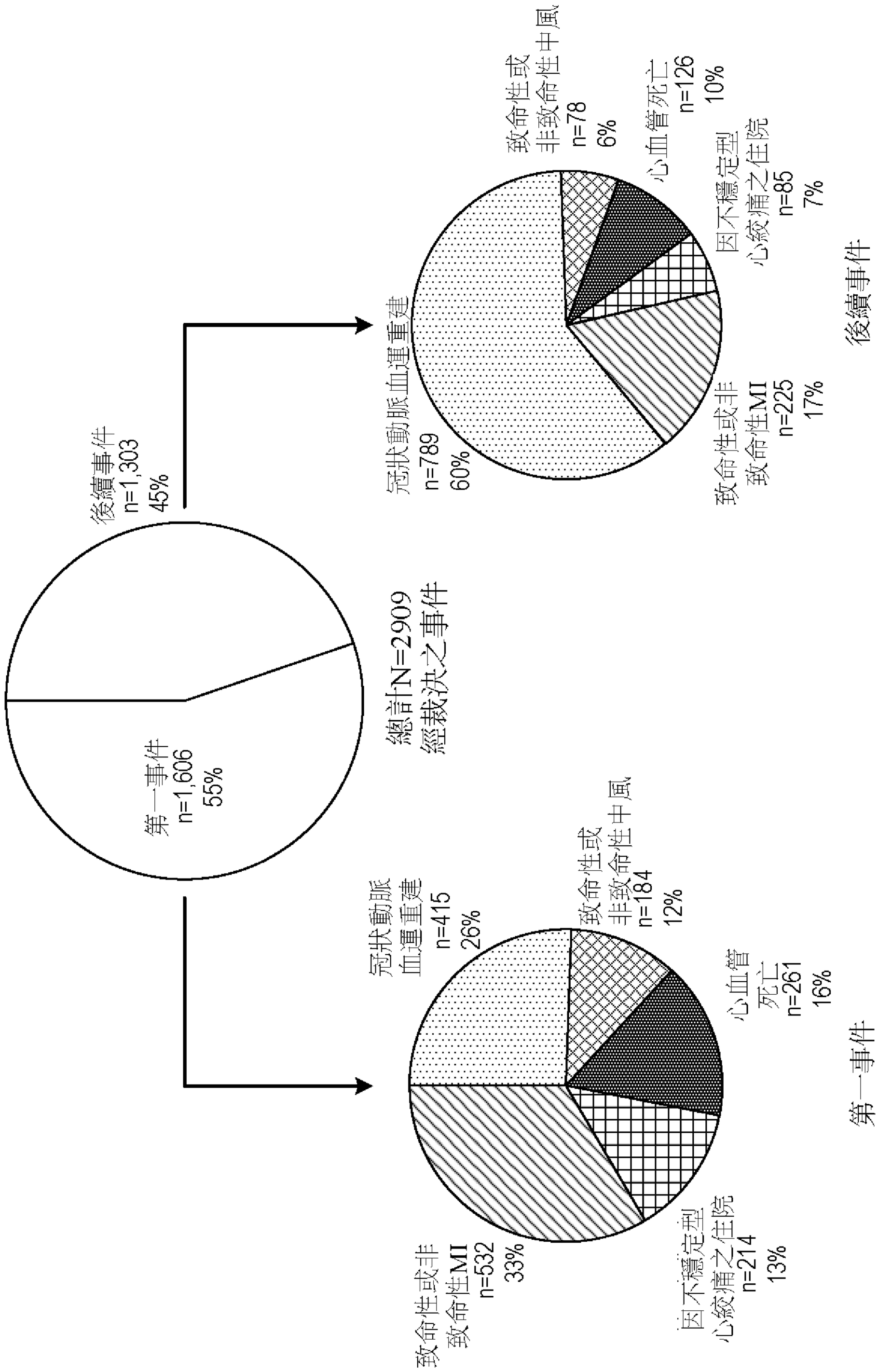
【圖30】


2909例事件(1185例二十碳五烯酸乙酯，1724例安慰劑)
2522例非致命性(1011例二十碳五烯酸乙酯，1511例安慰劑)
387例致命性(174例二十碳五烯酸乙酯，213例安慰劑)
8例事件移除，在同一天在1個受試者中發生相同組分
7例冠狀動脈血運重建
1例不穩定型心絞痛
2901例事件(1181例二十碳五烯酸乙酯，1720例安慰劑)
2514例非致命性(1007例二十碳五烯酸乙酯，1507例安慰劑)
387例致命性(174例二十碳五烯酸乙酯，213例安慰劑)
用於分析個別組分
271例事件移除，在同一天在1個受試者中發生不同組分
85例事件與CV死亡在同一天發生或導致CV死亡
45例MI
30例中風
9例冠狀動脈血運重建
1例不穩定型心絞痛
186例事件與另一非致命性事件在同一天發生
144例冠狀動脈血運重建+ MI
33例冠狀動脈血運重建+ 不穩定型心絞痛
3例冠狀動脈血運重建+ 中風
3例不穩定型心絞痛+ MI
2例中風+ MI
1例不穩定型心絞痛，與雙冠狀動脈血運重建在同一天
2630例事件(1080例二十碳五烯酸乙酯，1550例安慰劑)
2243例非致命性(906例二十碳五烯酸乙酯，1337例安慰劑)
387例致命性(174例二十碳五烯酸乙酯，213例安慰劑)
8例事件移除，在致命性MI或中風之後但是在死亡之前發生
3例額外中風
1例額外MI
4例額外冠狀動脈血運重建
2622例事件(1076例二十碳五烯酸乙酯，1546例安慰劑)
2235例非致命性(902例二十碳五烯酸乙酯，1333例安慰劑)
387例致命性(174例二十碳五烯酸乙酯，213例安慰劑)
用於分析主要結果

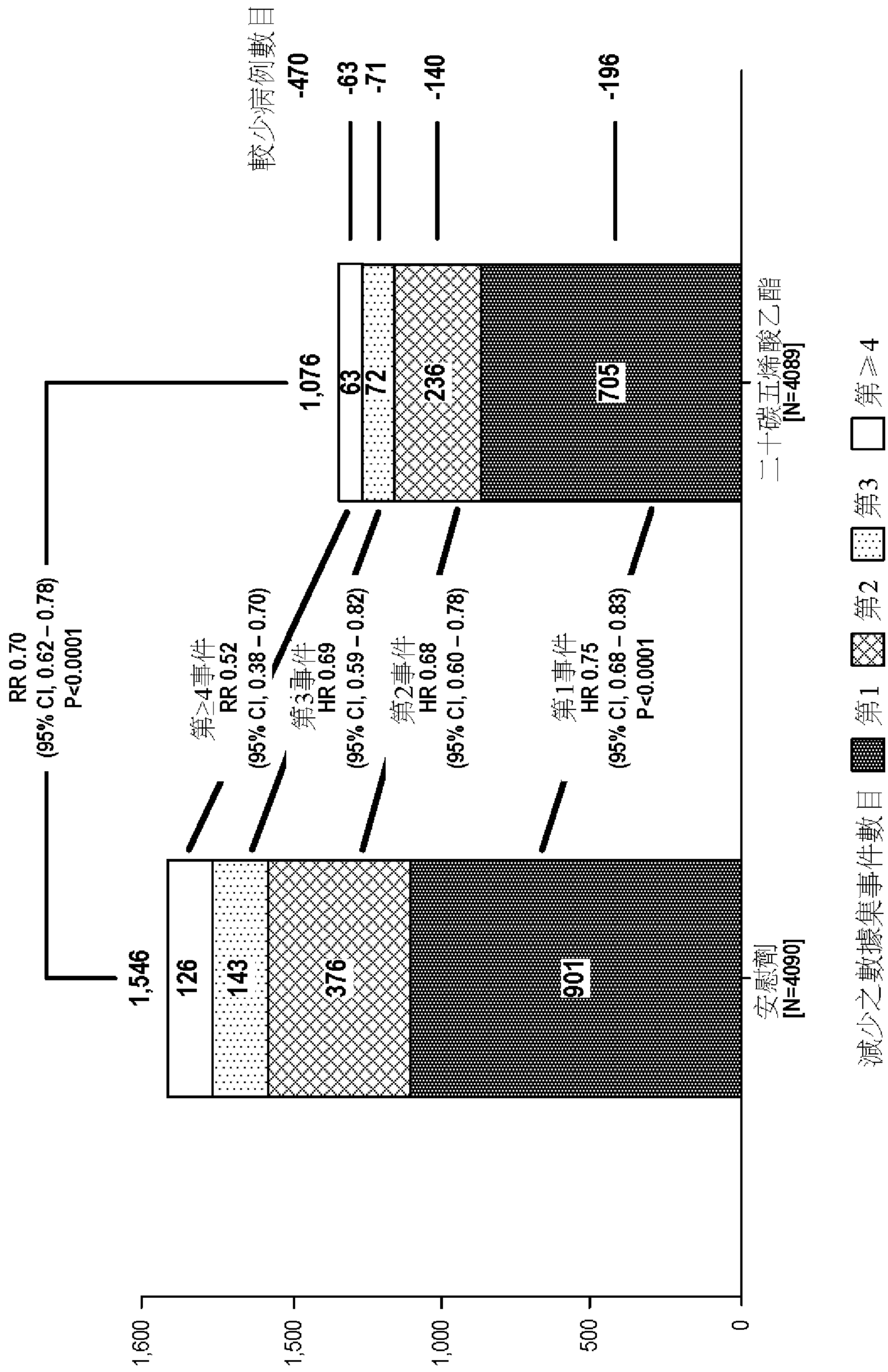
【圖31A】


1406例事件(590例二十碳五烯酸乙酯，816例安慰劑)
1019例非致命性(416例二十碳五烯酸乙酯，603例安慰劑)
387例致命性(174例二十碳五烯酸乙酯，213例安慰劑)
77例事件移除，在同一天在1個受試者中發生的不同組分
75例事件與CV死亡在同一天發生，或導致CV死亡
45例MI
30例中風
2例非致命性事件在同一天發生
2例中風+ MI
1329例事件(559例二十碳五烯酸乙酯，770例安慰劑)
942例非致命性(385例二十碳五烯酸乙酯，557例安慰劑)
387例致命性(174例二十碳五烯酸乙酯，213例安慰劑)
4例事件在致命性MI或中風之後但是在死亡之前發生
3例額外中風
1例額外MI
1325例事件(558例二十碳五烯酸乙酯，767例安慰劑)
938例非致命性(384例二十碳五烯酸乙酯，554例安慰劑)
387例致命性(174例二十碳五烯酸乙酯，213例安慰劑)

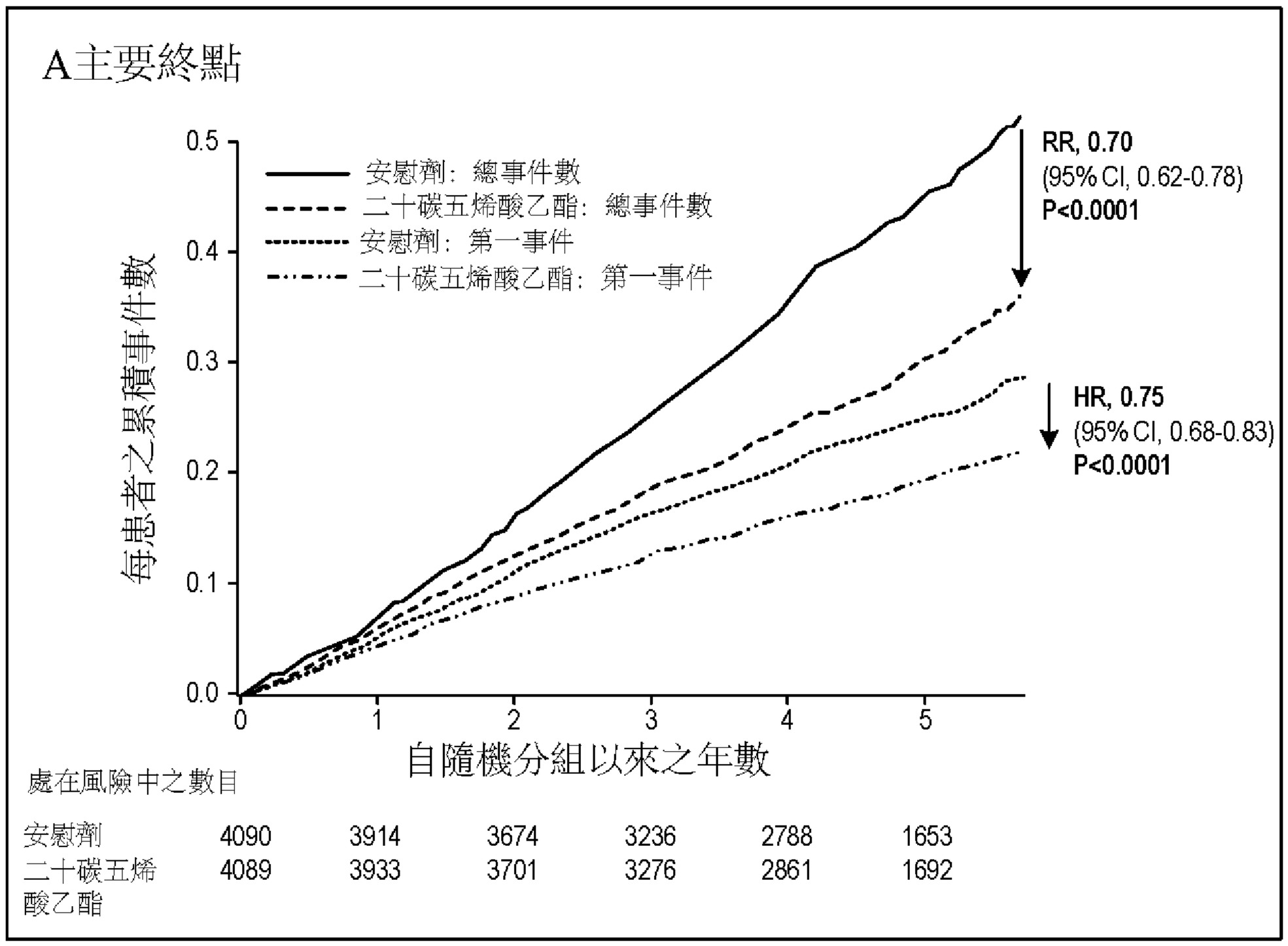
【圖31B】


總計N=2909
經裁決之事件
第一事件
n=1,606
55%
後續事件
n=1,303
45%
冠狀動脈血運重建
n=789
60%
致命性或非致命性MI
n=225
17%
致命性或非致命性中風
n=78
6%
心血管死亡
n=126
10%
因不穩定型心絞痛之住院
n=85
7%
後續事件
冠狀動脈血運重建
n=415
26%
致命性或非致命性MI
n=532
33%
致命性或非致命性中風
n=184
12%
心血管死亡
n=261
16%
因不穩定型心絞痛之住院
n=214
13%
第一事件

【圖32】

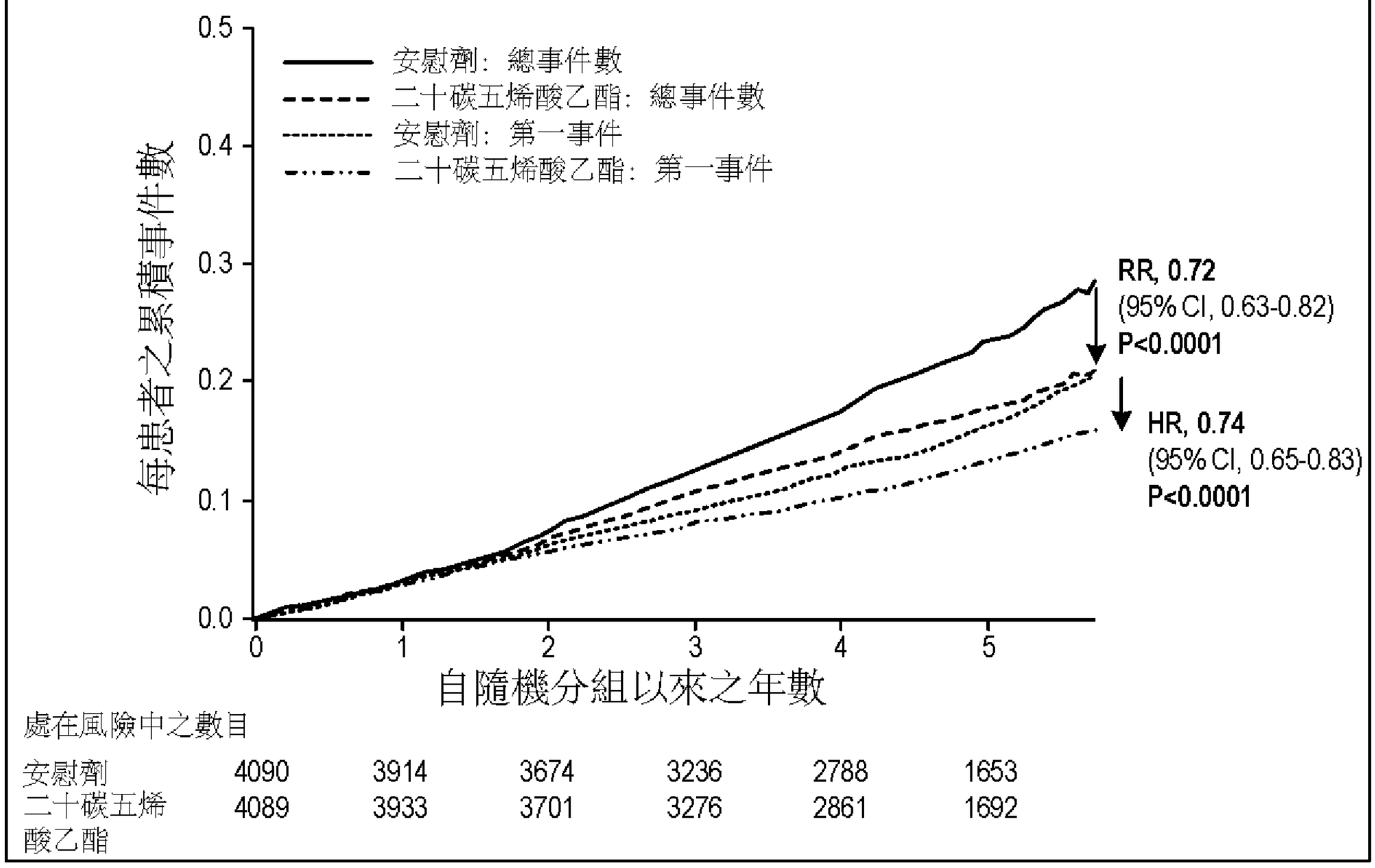

較少病例數目
-470
-63
-71
-140
-196
RR 0.70
(95% CI, 0.62 – 0.78)
P<0.0001
1,076
63
72
236
705
二十碳五烯酸乙酯
[N=4089]
第≥4事件
RR 0.52
(95% CI, 0.38 – 0.70)
第3事件
HR 0.69
(95% CI, 0.59 – 0.82)
第2事件
HR 0.68
(95% CI, 0.60 – 0.78)
第1事件
HR 0.75
(95% CI, 0.68 – 0.83)
P<0.0001
1,546
126
143
376
901
安慰劑
[N=4090]
減少之數據集事件數目
第1
第2
第3
第≥4
1,600
1,500
1,000
500
0
主要複合終點事件數目

【圖33】


A主要終點
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
每患者之累積事件數
安慰劑：總事件數
二十碳五烯酸乙酯：總事件數
安慰劑：第一事件
二十碳五烯酸乙酯：第一事件
RR, 0.70
(95% CI, 0.62-0.78)
P<0.0001
HR, 0.75
(95% CI, 0.68-0.83)
P<0.0001
0
1
2
3
4
5
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
安慰劑 4090 3914 3674 3236 2788 1653
二十碳五烯酸乙酯 4089 3933 3701 3276 2861 1692

【圖34A】

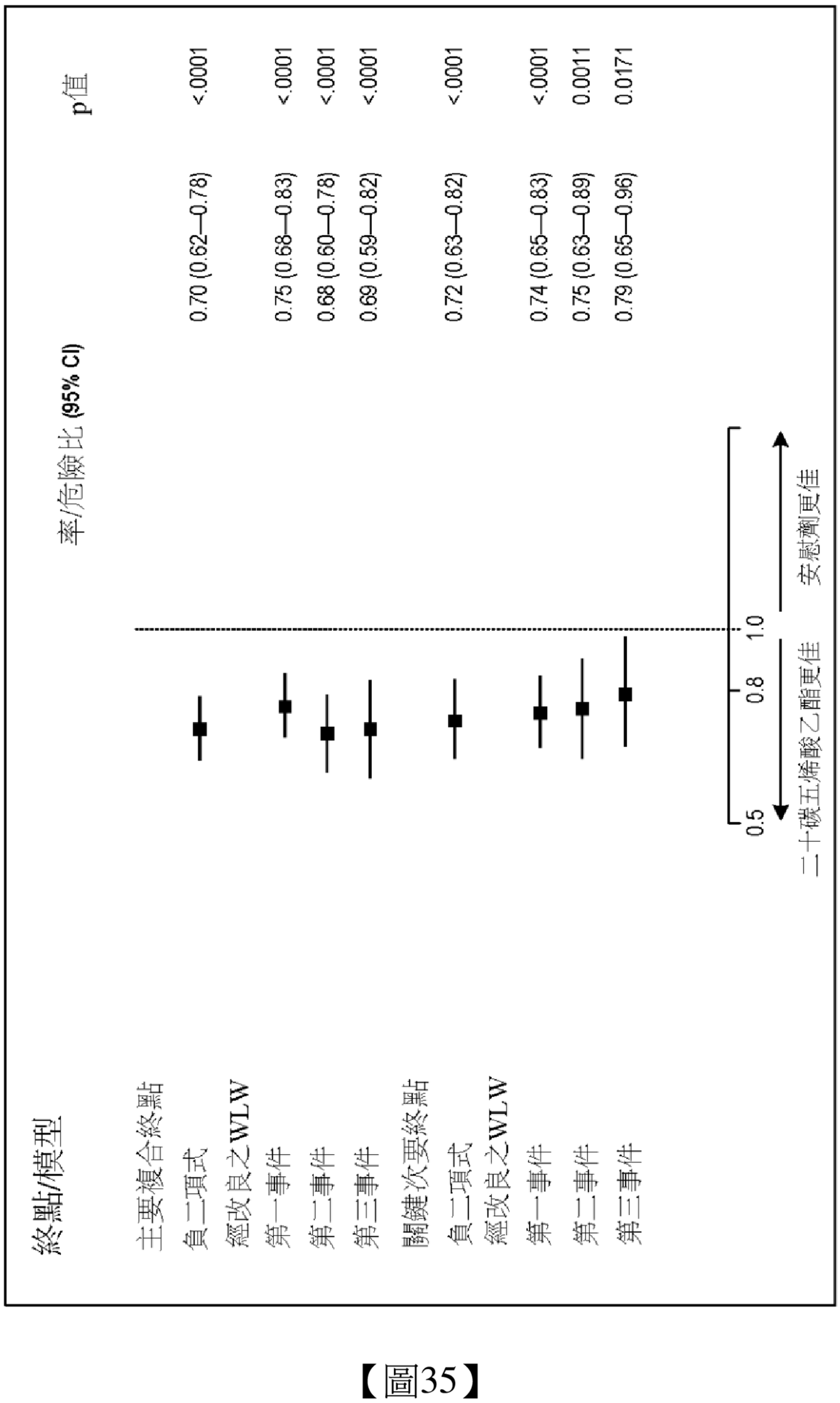
B關鍵次要終點



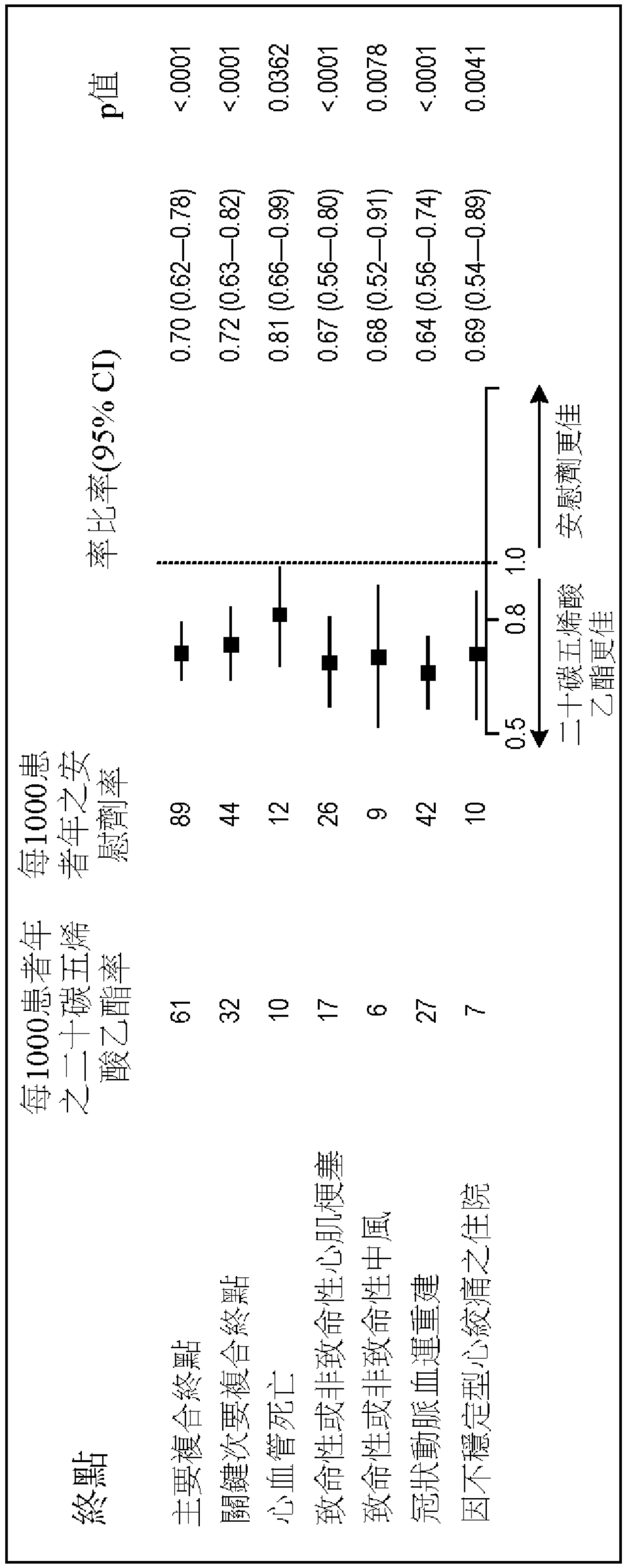
處在風險中之數目

安慰劑	4090	3914	3674	3236	2788	1653
二十碳五烯酸乙酯	4089	3933	3701	3276	2861	1692

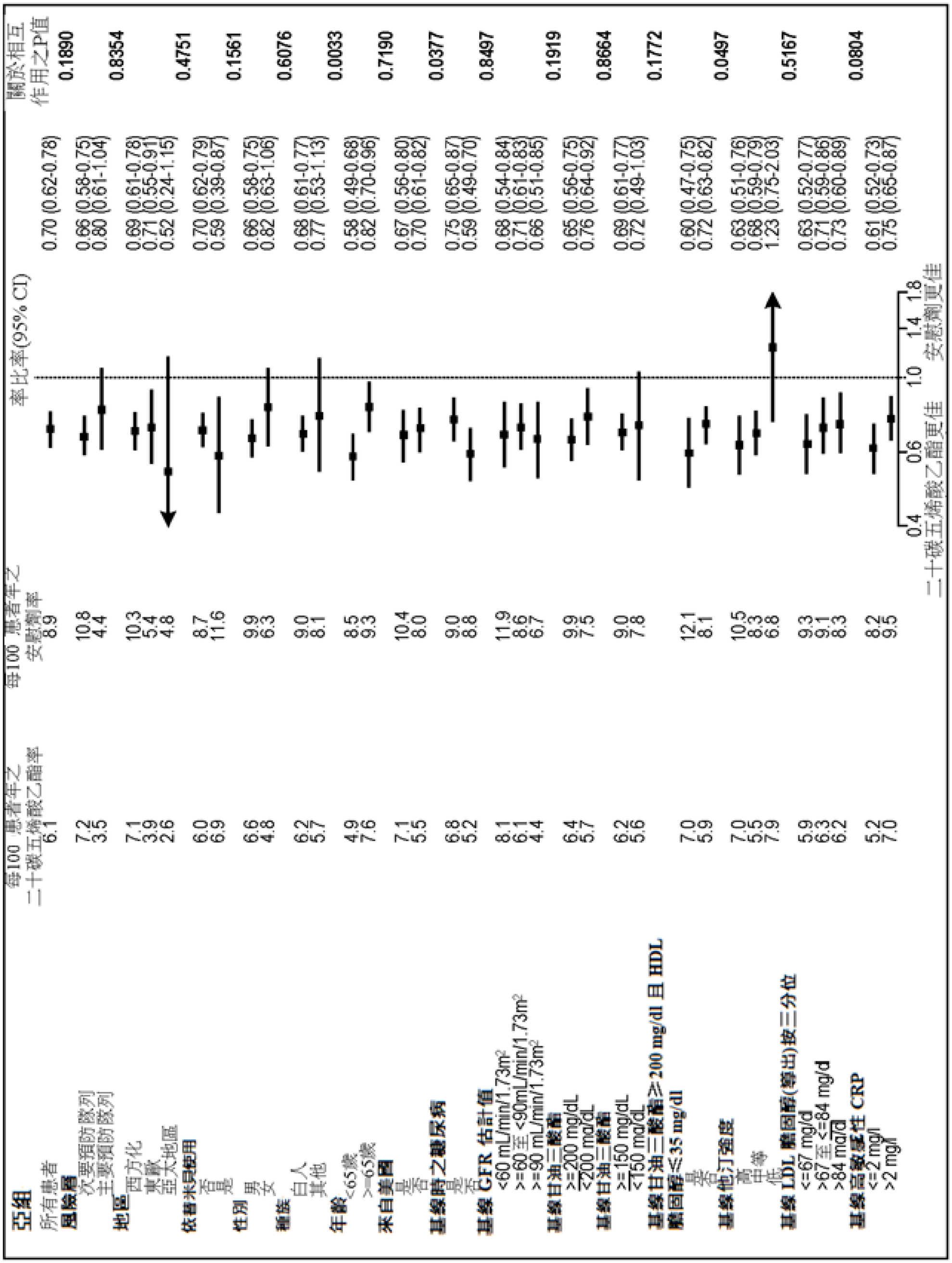
【圖34B】


終點/模型
主要複合終點
負二項式
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
關鍵次要終點
負二項式
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
率/危險比 (95% CI)
0.70 (0.62—0.78)
0.75 (0.68—0.83)
0.68 (0.60—0.78)
0.69 (0.59—0.82)
0.72 (0.63—0.82)
0.74 (0.65—0.83)
0.75 (0.63—0.89)
0.79 (0.65—0.96)
p值
<.0001
<.0001
<.0001
<.0001
<.0001
<.0001
0.0011
0.0171
0.5
0.8
1.0
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

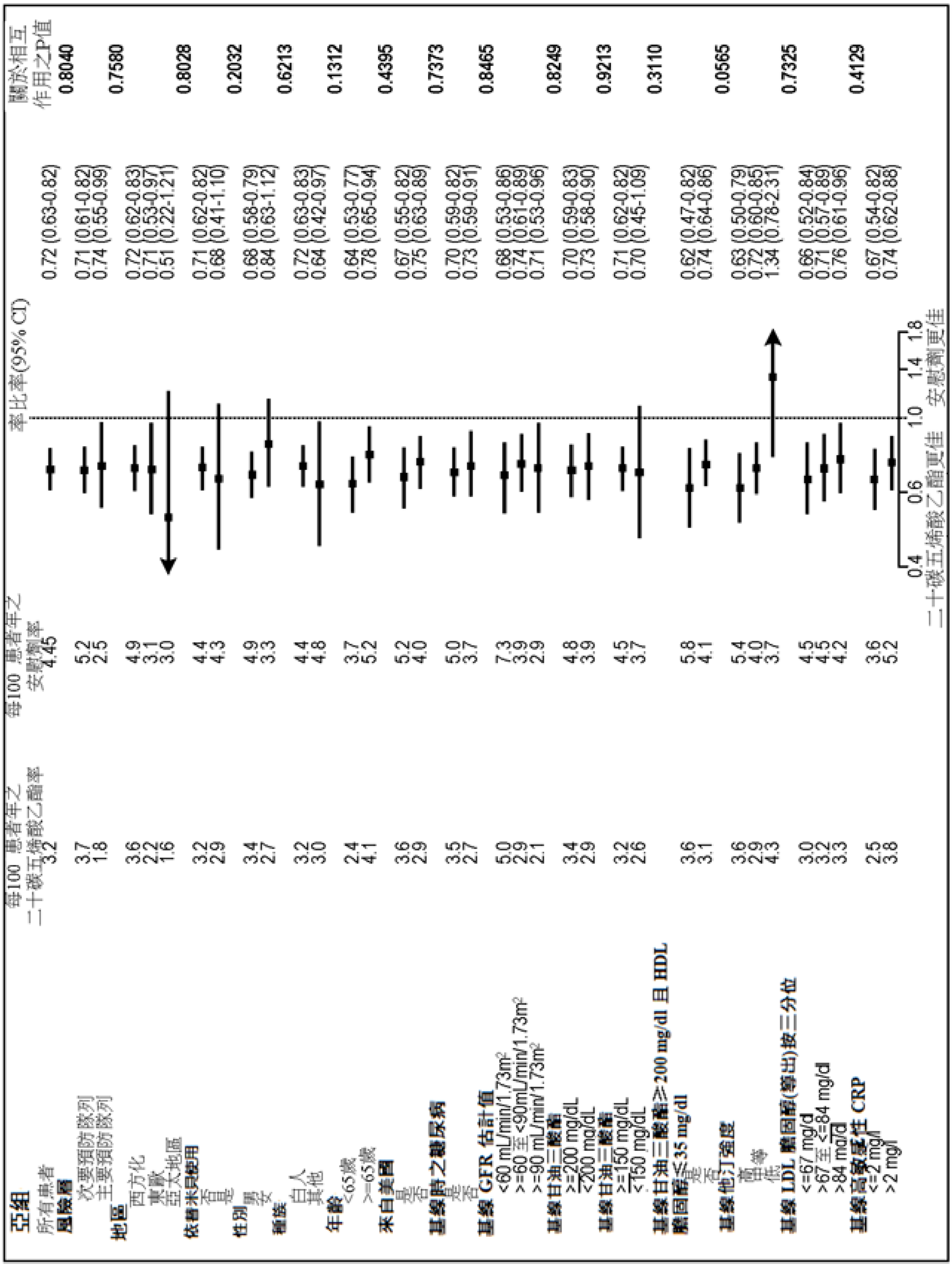
【圖35】


終點
主要複合終點
關鍵次要複合終點
心血管死亡
致命性或非致命性心肌梗塞
致命性或非致命性中風
需重建
因不穩定型心絞痛之住院
每1000患者年之二十碳五烯酸乙酯率
61
32
10
17
6
27
7
每1000患者年之安慰劑率
89
44
12
26
9
42
10
率比率(95% CI)
0.70 (0.62—0.78)
0.72 (0.63—0.82)
0.81 (0.66—0.99)
0.67 (0.56—0.80)
0.68 (0.52—0.91)
0.64 (0.56—0.74)
0.69 (0.54—0.89)
p值
<.0001
<.0001
0.0362
<.0001
0.0078
<.0001
0.0041
0.5
0.8
1.0
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

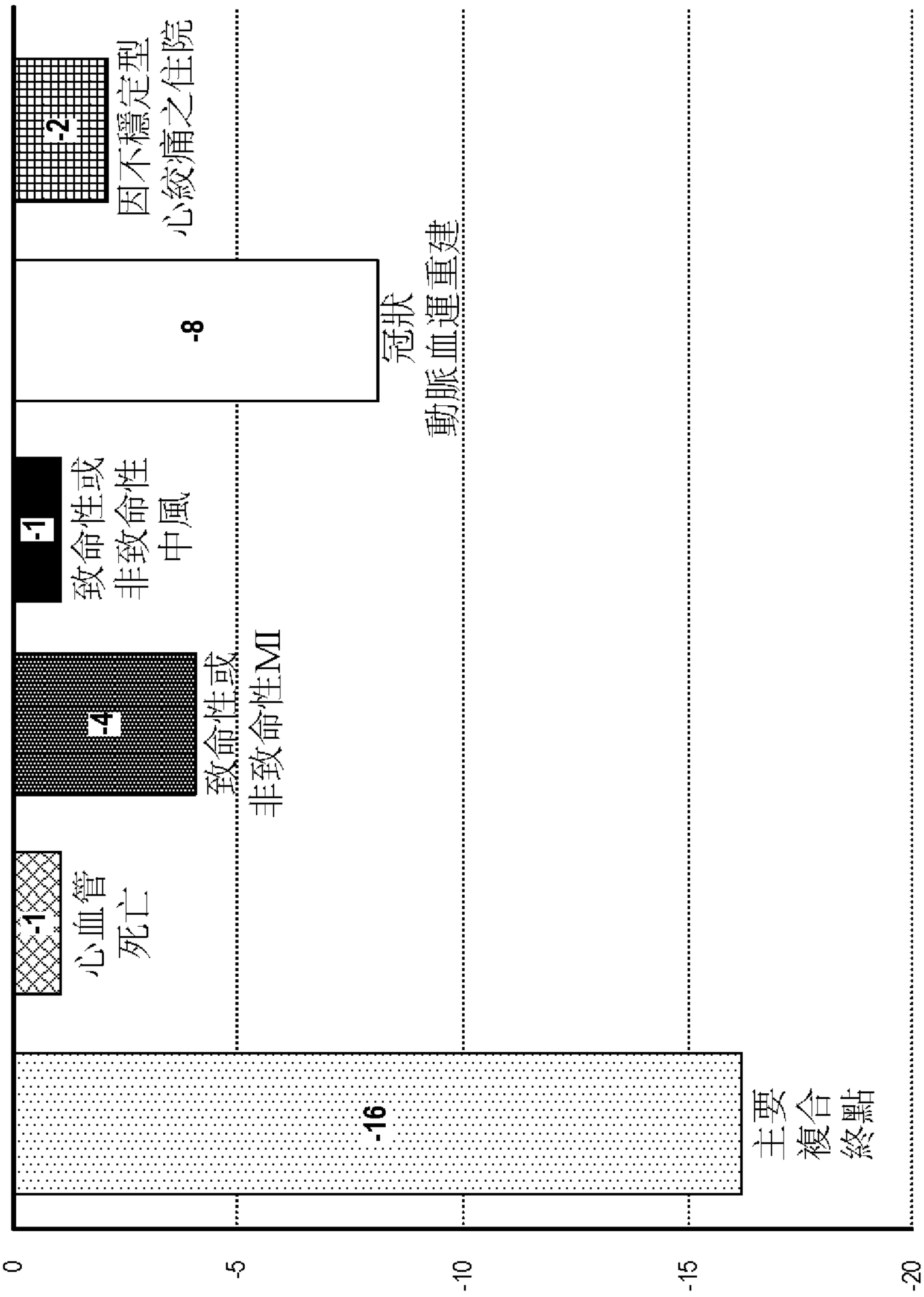
【圖36】


亞組
所有患者
風險層
次要預防族列
主要預防族列
地區
西方化
東歐
亞太地區
依普米favor用
否
是
性別
男女
種族
白人
其他
年龄
<65歲
>=65歲
來自美國
否
是
基線的之糖尿病
否
是
基線 GFR 估計值
<60 mL/min/1.73m²
>=60 至 <90mL/min/1.73m²
>=90 mL/min/1.73m²
基線甘油三酸酯
>=200 mg/dL
<200 mg/dL
基線甘油三酸酯
>=150 mg/dL
<150 mg/dL
基線甘油三酸酯≥ 200 mg/dl 且 HDL
體固醇≤35 mg/dl
否
是
基線他汀強度
高
中
低
基線 LDL 體固醇(算出)按三分位
<=67 mg/d
>67 至 <=84 mg/d
>84 mg/d
基線高敏感性 CRP
<=2 mg/l
>2 mg/l
每100 患者年之
二十碳五烯酸乙酯率
每100 患者年之
安慰劑率
率比率(95% CI)
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳
0.4
0.6
1.0
1.4
1.8

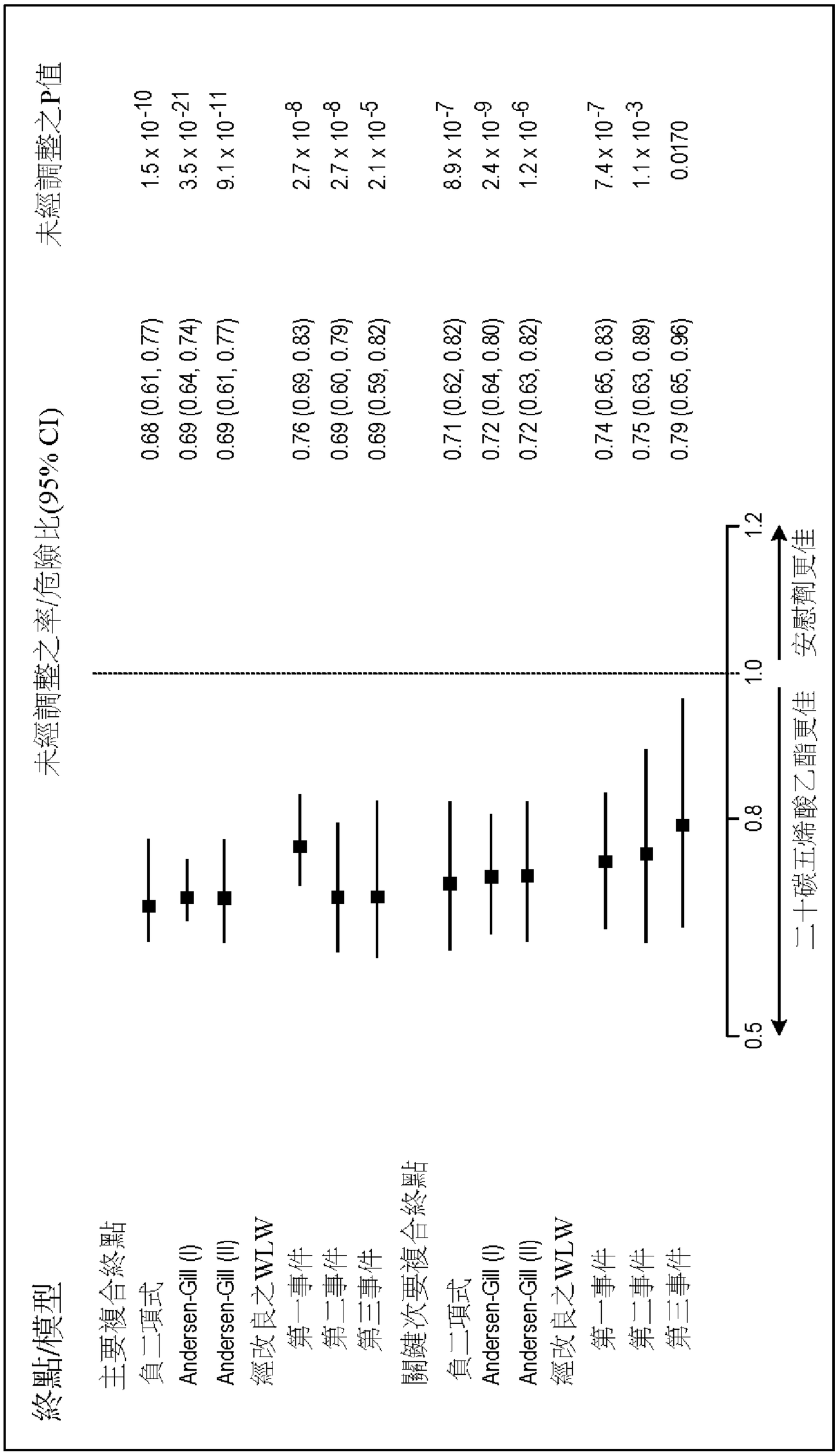
【圖37A】


亞組
所有患者
風險層
次要預防隊列
主要預防隊列
地區
西方化
東歐
亞太地區
依普米貝使用
否
是
性別
男女
種族
白人
其他
年齡
<65歲
>=65歲
來自美國
否
是
基線時之糖尿病
否
是
基線 GFR 估計值
<60 mL/min/1.73m²
>=60 至 <90mL/min/1.73m²
>=90 mL/min/1.73m²
基線甘油三酸者
>=200 mg/dL
<200 mg/dL
基線甘油三酸者
>=150 mg/dL
<150 mg/dL
基線甘油三酸者≥ 200 mg/dl 且 HDL 膽固醇
≤35 mg/dl
否
是
基線他汀強度
高
中/低
基線 LDL 膽固醇(經出)按三分位
<=67 mg/d
>67 至 <=84 mg/d
>84 mg/d
基線高敏感性 CRP
<=2 mg/l
>2 mg/l
每100 患者年之
安慰劑率
4.45
每100 患者年之
二十碳五烯酸乙酯率
3.2
0.72 (0.63-0.82)
0.8040
5.2 3.7
2.5 1.8
0.71 (0.61-0.82)
0.74 (0.55-0.99)
0.7580
4.9 3.6
3.1 2.2
3.0 1.6
0.72 (0.62-0.83)
0.71 (0.53-0.97)
0.51 (0.22-1.21)
0.8028
4.4 3.2
4.3 2.9
0.71 (0.62-0.82)
0.68 (0.41-1.10)
0.2032
4.9 3.4
3.3 2.7
0.68 (0.58-0.79)
0.84 (0.63-1.12)
0.6213
4.4 3.2
4.8 3.0
0.72 (0.63-0.83)
0.64 (0.42-0.97)
0.1312
3.7 2.4
5.2 4.1
0.64 (0.53-0.77)
0.78 (0.65-0.94)
0.4395
5.2 3.6
4.0 2.9
0.67 (0.55-0.82)
0.75 (0.63-0.89)
0.7373
5.0 3.5
3.7 2.7
0.70 (0.59-0.82)
0.73 (0.59-0.91)
0.8465
7.3 5.0
3.9 2.9
0.68 (0.53-0.86)
0.74 (0.61-0.89)
0.71 (0.53-0.96)
0.8249
4.8 3.4
3.9 2.9
0.70 (0.59-0.83)
0.73 (0.58-0.90)
0.9213
4.5 3.2
3.7 2.6
0.71 (0.62-0.82)
0.70 (0.45-1.09)
0.3110
5.8 3.6
4.1 3.1
0.62 (0.47-0.82)
0.74 (0.64-0.86)
0.0565
5.4 3.6
4.0 2.9
3.7 4.3
0.63 (0.50-0.79)
0.72 (0.60-0.85)
1.34 (0.78-2.31)
0.7325
4.5 3.0
4.5 3.2
4.2 3.3
0.66 (0.52-0.84)
0.71 (0.57-0.89)
0.76 (0.61-0.96)
0.4129
3.6 2.5
5.2 3.8
0.67 (0.54-0.82)
0.74 (0.62-0.88)
0.4 0.6 1.0 1.4 1.8
率比率(95% CI)
二十碳五烯酸乙酯更佳 安慰劑更佳

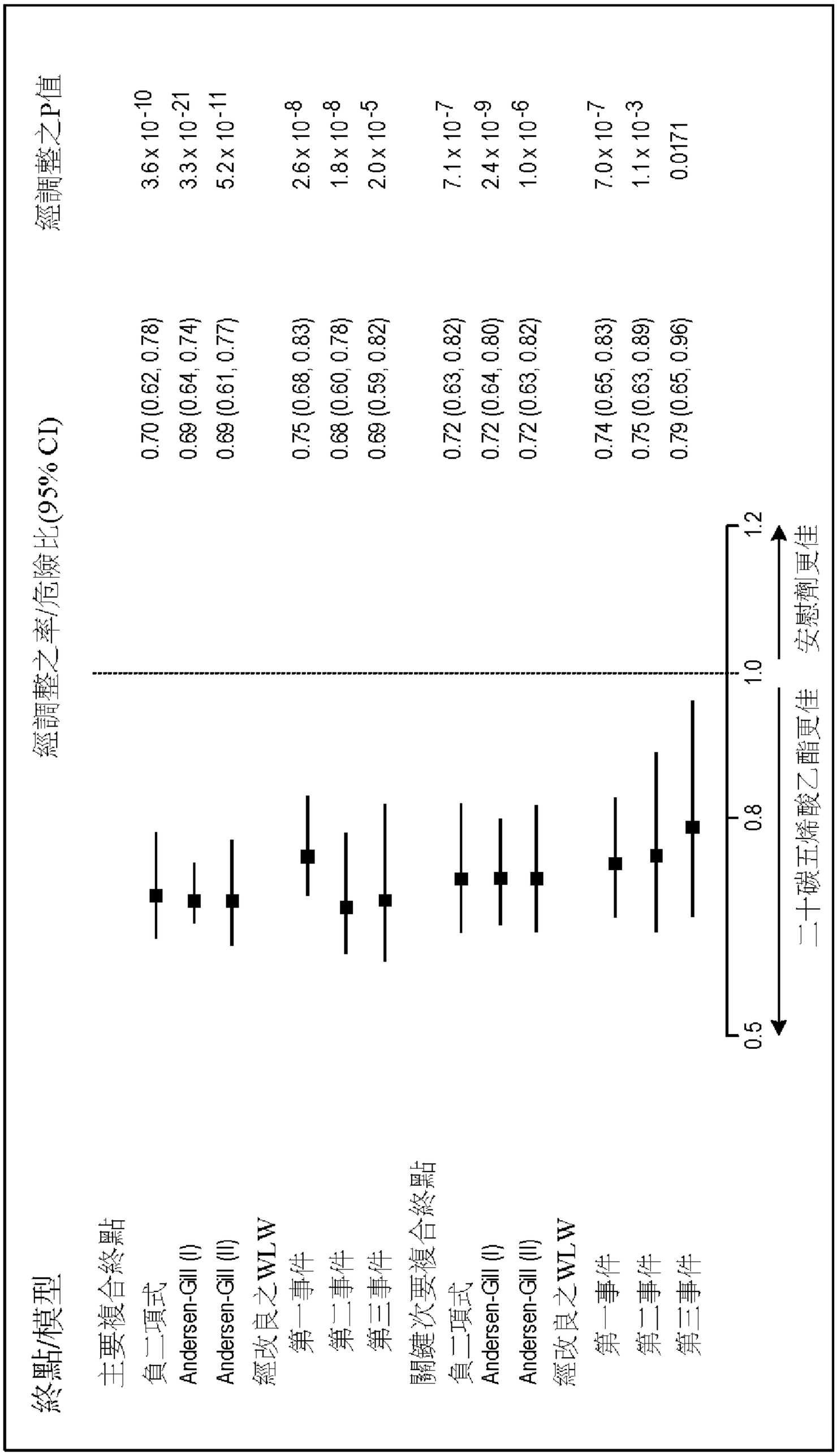
【圖37B】


-2
因不穩定型
心絞痛之住院
-8
冠狀
動脈血運重建
-1
致命性或
非致命性
中風
-4
致命性或
非致命性MI
-1
心血管
死亡
-16
主要
複合
終點
0
-5
-10
-15
-20
風險差異

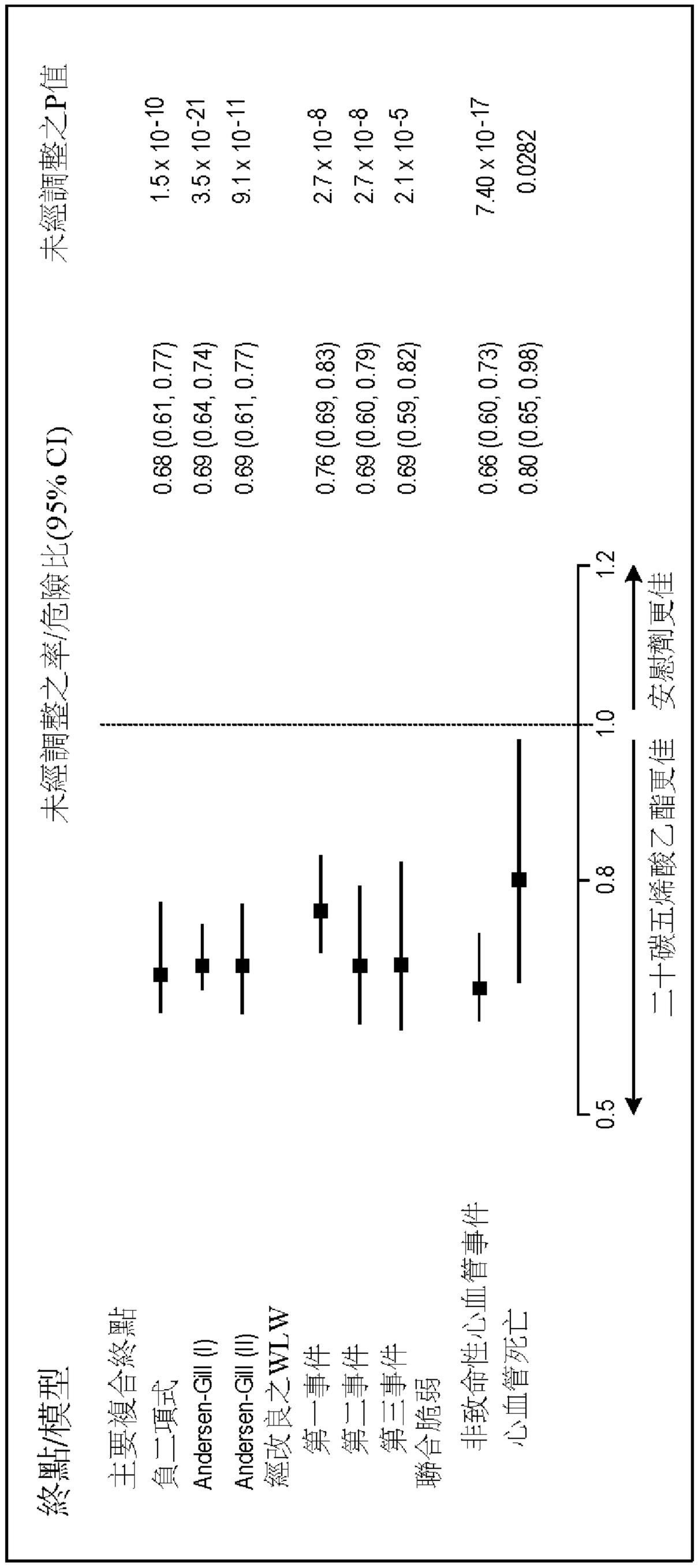
【圖38】


終點/模型
主要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
關鍵次要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
未經調整之率/危險比(95% CI)
0.68 (0.61, 0.77)
0.69 (0.64, 0.74)
0.69 (0.61, 0.77)
0.76 (0.69, 0.83)
0.69 (0.60, 0.79)
0.69 (0.59, 0.82)
0.71 (0.62, 0.82)
0.72 (0.64, 0.80)
0.72 (0.63, 0.82)
0.74 (0.65, 0.83)
0.75 (0.63, 0.89)
0.79 (0.65, 0.96)
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳
未經調整之P值
1.5 x 10-10
3.5 x 10-21
9.1 x 10-11
2.7 x 10-8
2.7 x 10-8
2.1 x 10-5
8.9 x 10-7
2.4 x 10-9
1.2 x 10-6
7.4 x 10-7
1.1 x 10-3
0.0170

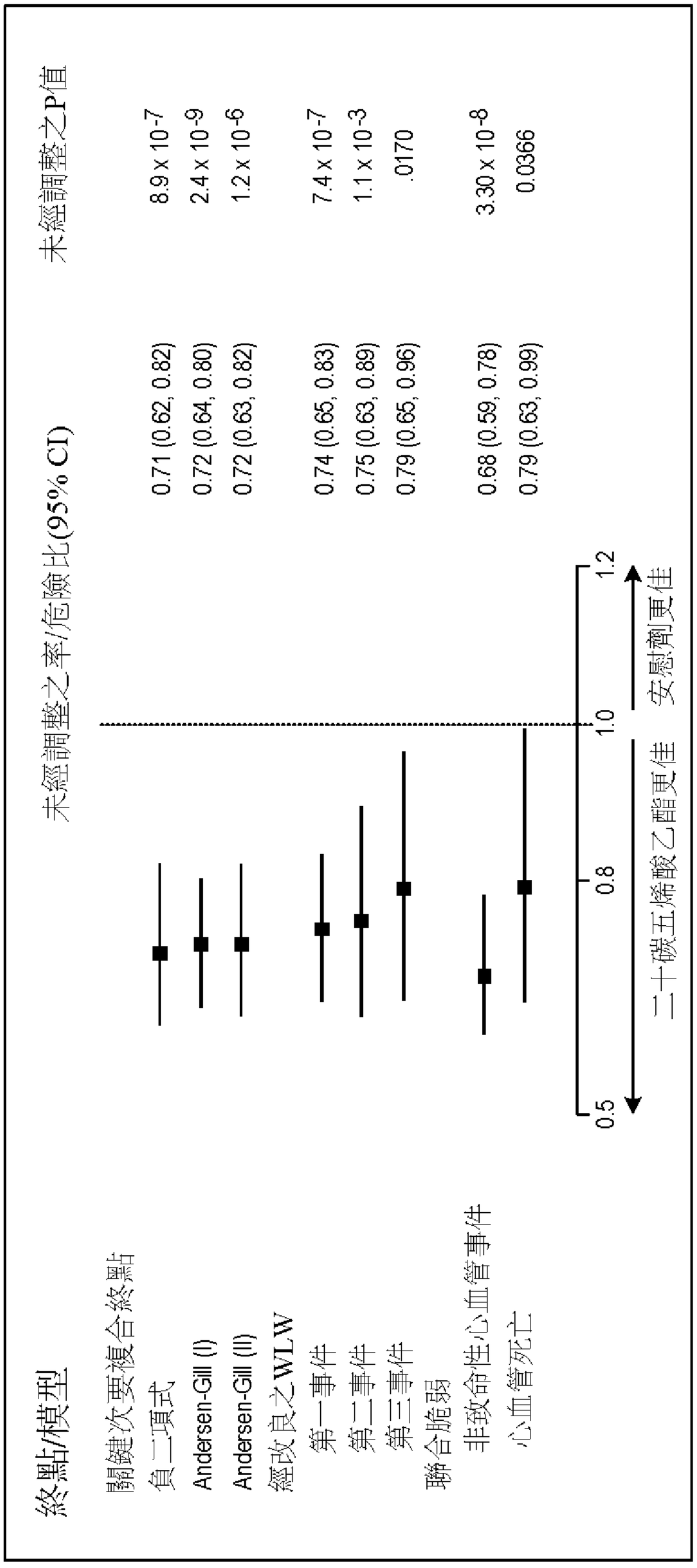
【圖39】


終點/模型
主要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
關鍵次要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
經調整之P值
3.6 x 10-10
3.3 x 10-21
5.2 x 10-11
2.6 x 10-8
1.8 x 10-8
2.0 x 10-5
7.1 x 10-7
2.4 x 10-9
1.0 x 10-6
7.0 x 10-7
1.1 x 10-3
0.0171
經調整之率/危險比(95% CI)
0.70 (0.62, 0.78)
0.69 (0.64, 0.74)
0.69 (0.61, 0.77)
0.75 (0.68, 0.83)
0.68 (0.60, 0.78)
0.69 (0.59, 0.82)
0.72 (0.63, 0.82)
0.72 (0.64, 0.80)
0.72 (0.63, 0.82)
0.74 (0.65, 0.83)
0.75 (0.63, 0.89)
0.79 (0.65, 0.96)
1.2
1.0
0.8
0.5
安慰劑更佳
二十碳五烯酸乙酯更佳

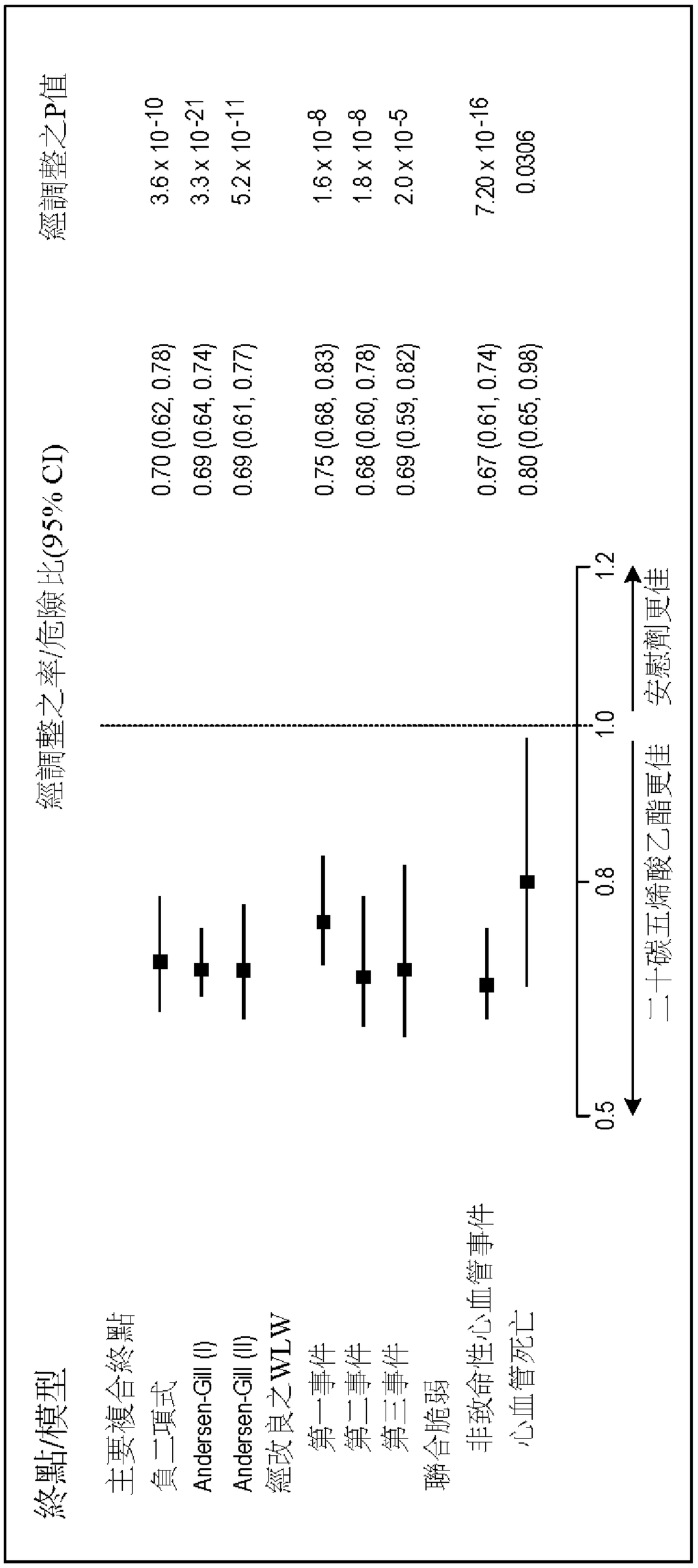
【圖40】


終點/模型
主要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
聯合脆弱
非致命性心血管事件
心血管死亡
未經調整之P值
1.5 x 10-10
3.5 x 10-21
9.1 x 10-11
2.7 x 10-8
2.7 x 10-8
2.1 x 10-5
7.40 x 10-17
0.0282
未經調整之率/危險比(95% CI)
0.68 (0.61, 0.77)
0.69 (0.64, 0.74)
0.69 (0.61, 0.77)
0.76 (0.69, 0.83)
0.69 (0.60, 0.79)
0.69 (0.59, 0.82)
0.66 (0.60, 0.73)
0.80 (0.65, 0.98)
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

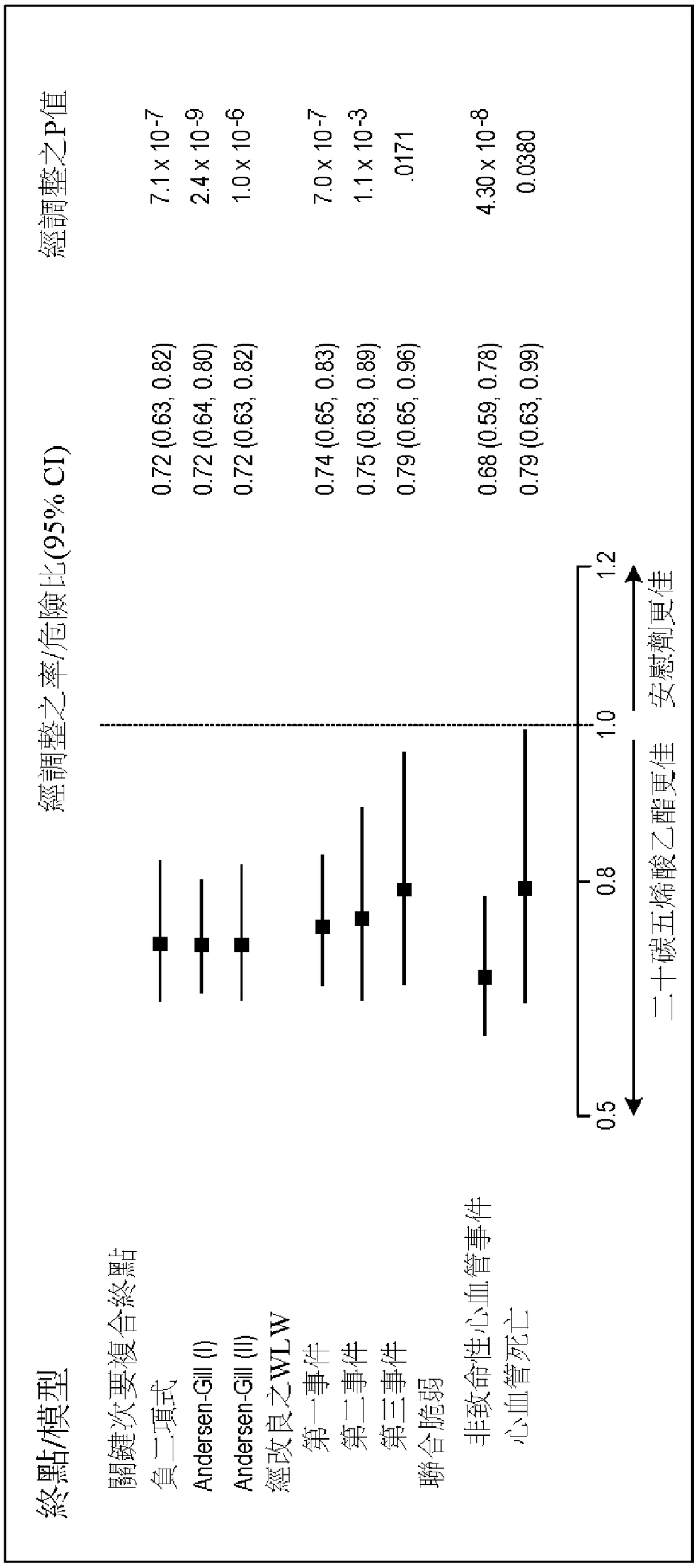
【圖41】


終點/模型
關鍵次要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
聯合脆弱
非致命性心血管事件
心血管死亡
未經調整之P值
8.9 x 10-7
2.4 x 10-9
1.2 x 10-6
7.4 x 10-7
1.1 x 10-3
.0170
3.30 x 10-8
0.0366
未經調整之 率/危險比(95% CI)
0.71 (0.62, 0.82)
0.72 (0.64, 0.80)
0.72 (0.63, 0.82)
0.74 (0.65, 0.83)
0.75 (0.63, 0.89)
0.79 (0.65, 0.96)
0.68 (0.59, 0.78)
0.79 (0.63, 0.99)
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

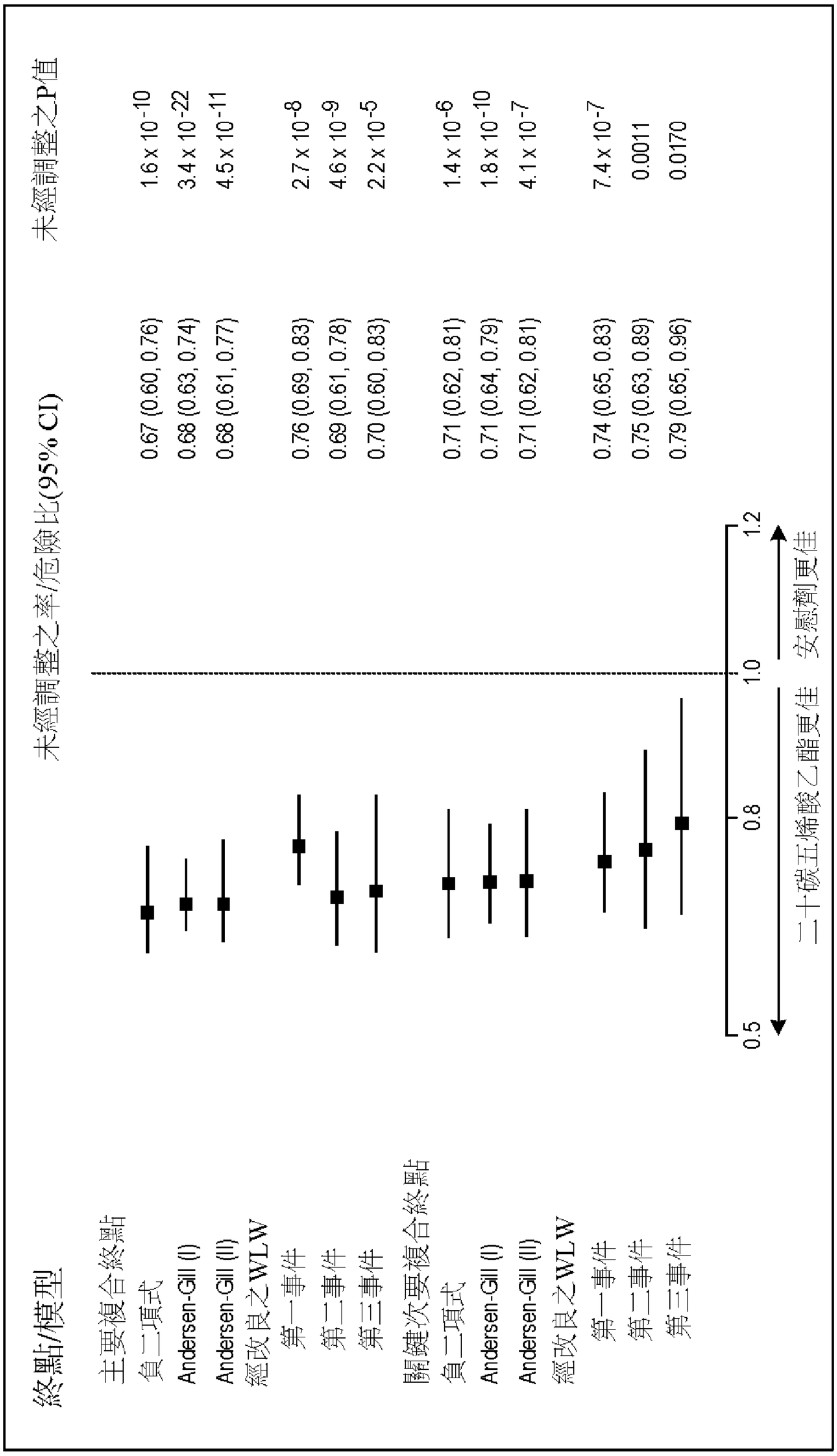
【圖42】


終點/模型
主要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
聯合脆弱
非致命性心血管事件
心血管死亡
經調整之P值
3.6 x 10-10
3.3 x 10-21
5.2 x 10-11
1.6 x 10-8
1.8 x 10-8
2.0 x 10-5
7.20 x 10-16
0.0306
經調整之率/危險比(95% CI)
0.70 (0.62, 0.78)
0.69 (0.64, 0.74)
0.69 (0.61, 0.77)
0.75 (0.68, 0.83)
0.68 (0.60, 0.78)
0.69 (0.59, 0.82)
0.67 (0.61, 0.74)
0.80 (0.65, 0.98)
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

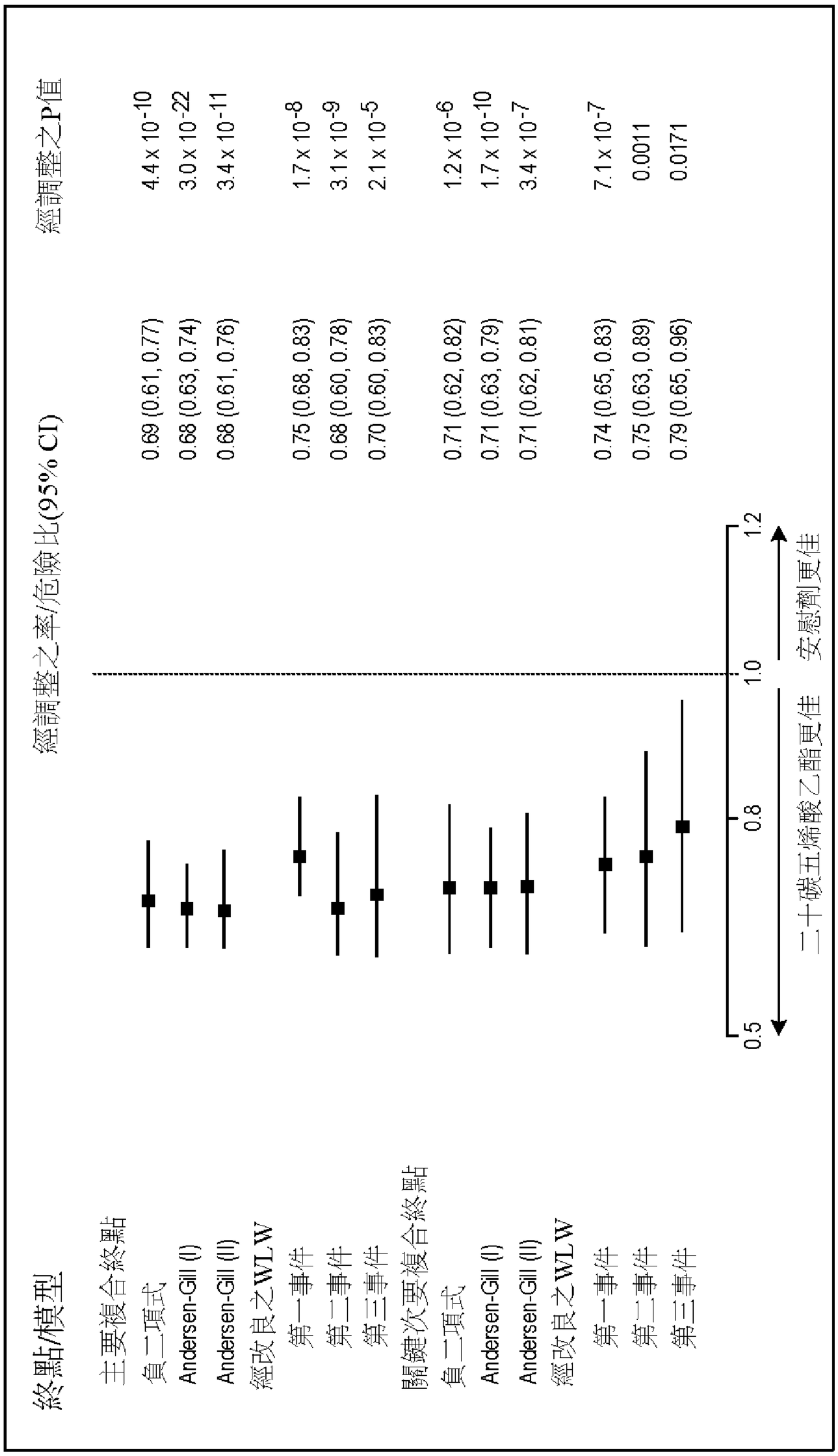
【圖43】


終點/模型
關鍵次要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
聯合脆弱
非致命性心血管事件
心血管死亡
經調整之P值
7.1 x 10-7
2.4 x 10-9
1.0 x 10-6
7.0 x 10-7
1.1 x 10-3
.0171
4.30 x 10-8
0.0380
經調整之率/危險比(95% CI)
0.72 (0.63, 0.82)
0.72 (0.64, 0.80)
0.72 (0.63, 0.82)
0.74 (0.65, 0.83)
0.75 (0.63, 0.89)
0.79 (0.65, 0.96)
0.68 (0.59, 0.78)
0.79 (0.63, 0.99)
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

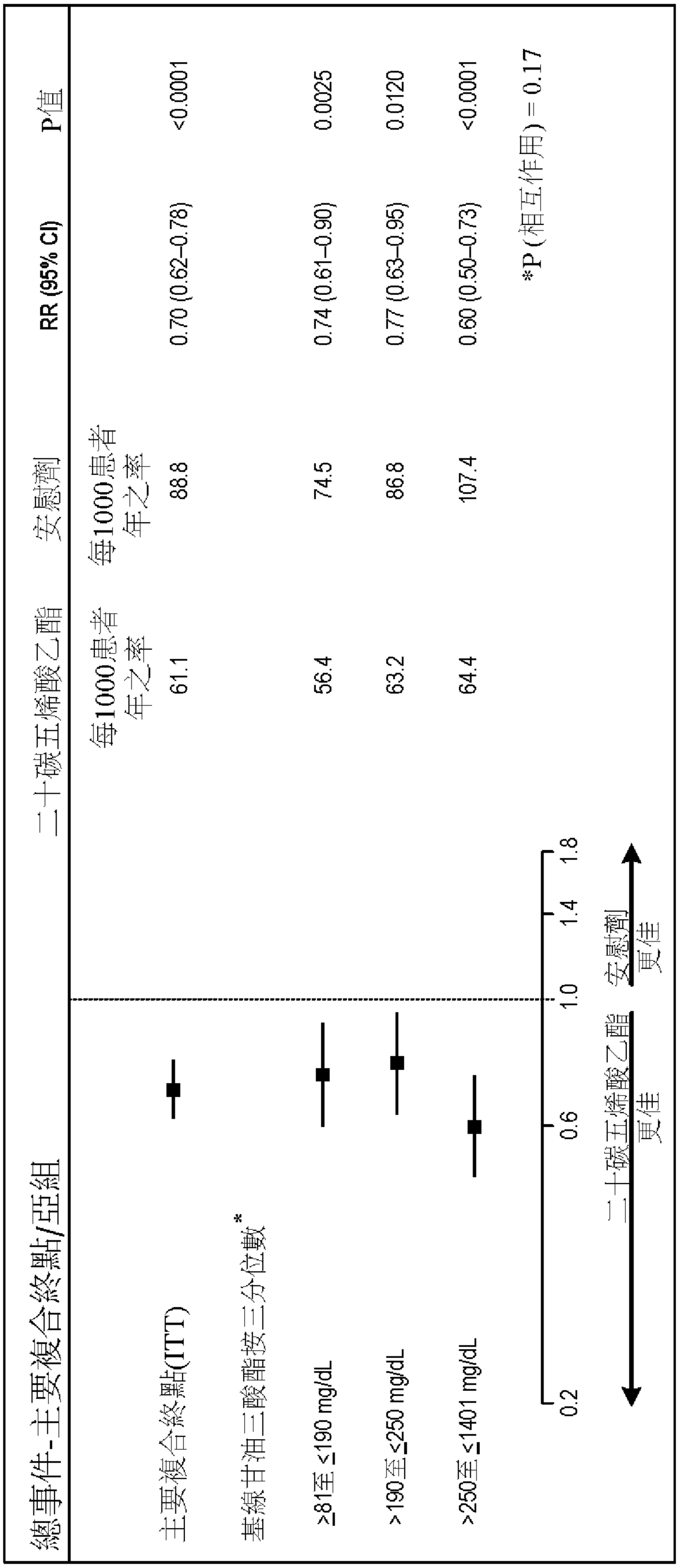
【圖44】


終點/模型
主要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
關鍵次要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
未經調整之率/危險比(95% CI)
0.67 (0.60, 0.76)
0.68 (0.63, 0.74)
0.68 (0.61, 0.77)
0.76 (0.69, 0.83)
0.69 (0.61, 0.78)
0.70 (0.60, 0.83)
0.71 (0.62, 0.81)
0.71 (0.64, 0.79)
0.71 (0.62, 0.81)
0.74 (0.65, 0.83)
0.75 (0.63, 0.89)
0.79 (0.65, 0.96)
未經調整之P值
1.6 x 10-10
3.4 x 10-22
4.5 x 10-11
2.7 x 10-8
4.6 x 10-9
2.2 x 10-5
1.4 x 10-6
1.8 x 10-10
4.1 x 10-7
7.4 x 10-7
0.0011
0.0170
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

【圖45】

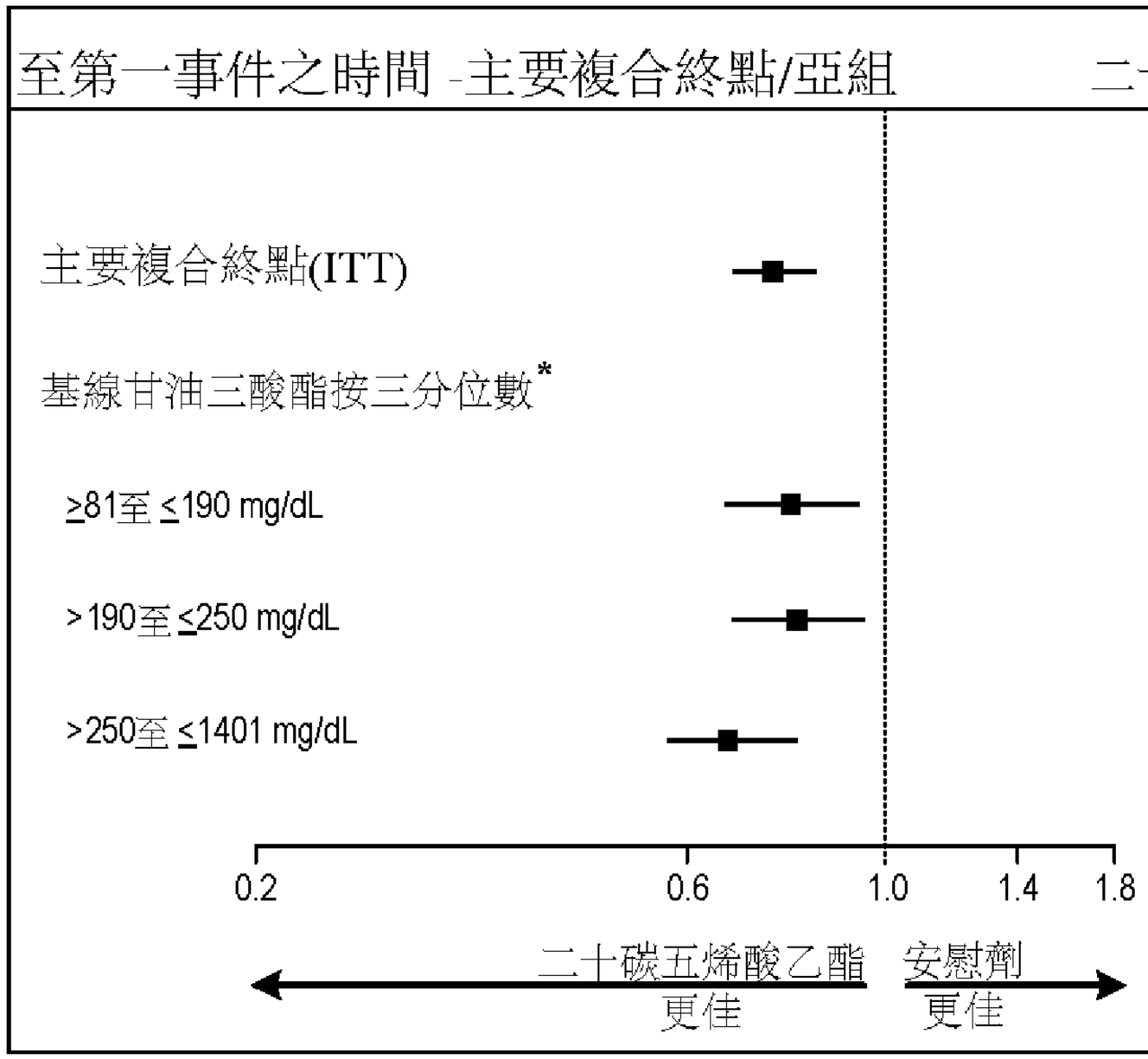

終點/模型
主要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
關鍵次要複合終點
負二項式
Andersen-Gill (I)
Andersen-Gill (II)
經改良之WLW
第一事件
第二事件
第三事件
經調整之率/危險比(95% CI)
0.69 (0.61, 0.77)
0.68 (0.63, 0.74)
0.68 (0.61, 0.76)
0.75 (0.68, 0.83)
0.68 (0.60, 0.78)
0.70 (0.60, 0.83)
0.71 (0.62, 0.82)
0.71 (0.63, 0.79)
0.71 (0.62, 0.81)
0.74 (0.65, 0.83)
0.75 (0.63, 0.89)
0.79 (0.65, 0.96)
經調整之P值
4.4 x 10-10
3.0 x 10-22
3.4 x 10-11
1.7 x 10-8
3.1 x 10-9
2.1 x 10-5
1.2 x 10-6
1.7 x 10-10
3.4 x 10-7
7.1 x 10-7
0.0011
0.0171
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳

【圖46】


總事件-主要複合終點/亞組
二十碳五烯酸乙酯
安慰劑
RR (95% CI)
P值
主要複合終點(ITT)
每1000患者年之率
61.1
88.8
0.70 (0.62–0.78)
<0.0001
基線甘油三酸酯按三分位數*
≥81至 ≤190 mg/dL
56.4
74.5
0.74 (0.61–0.90)
0.0025
>190至≤250 mg/dL
63.2
86.8
0.77 (0.63–0.95)
0.0120
>250至≤1401 mg/dL
64.4
107.4
0.60 (0.50–0.73)
<0.0001
*P (相互作用) = 0.17
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯 更佳
安慰劑 更佳

【圖47】

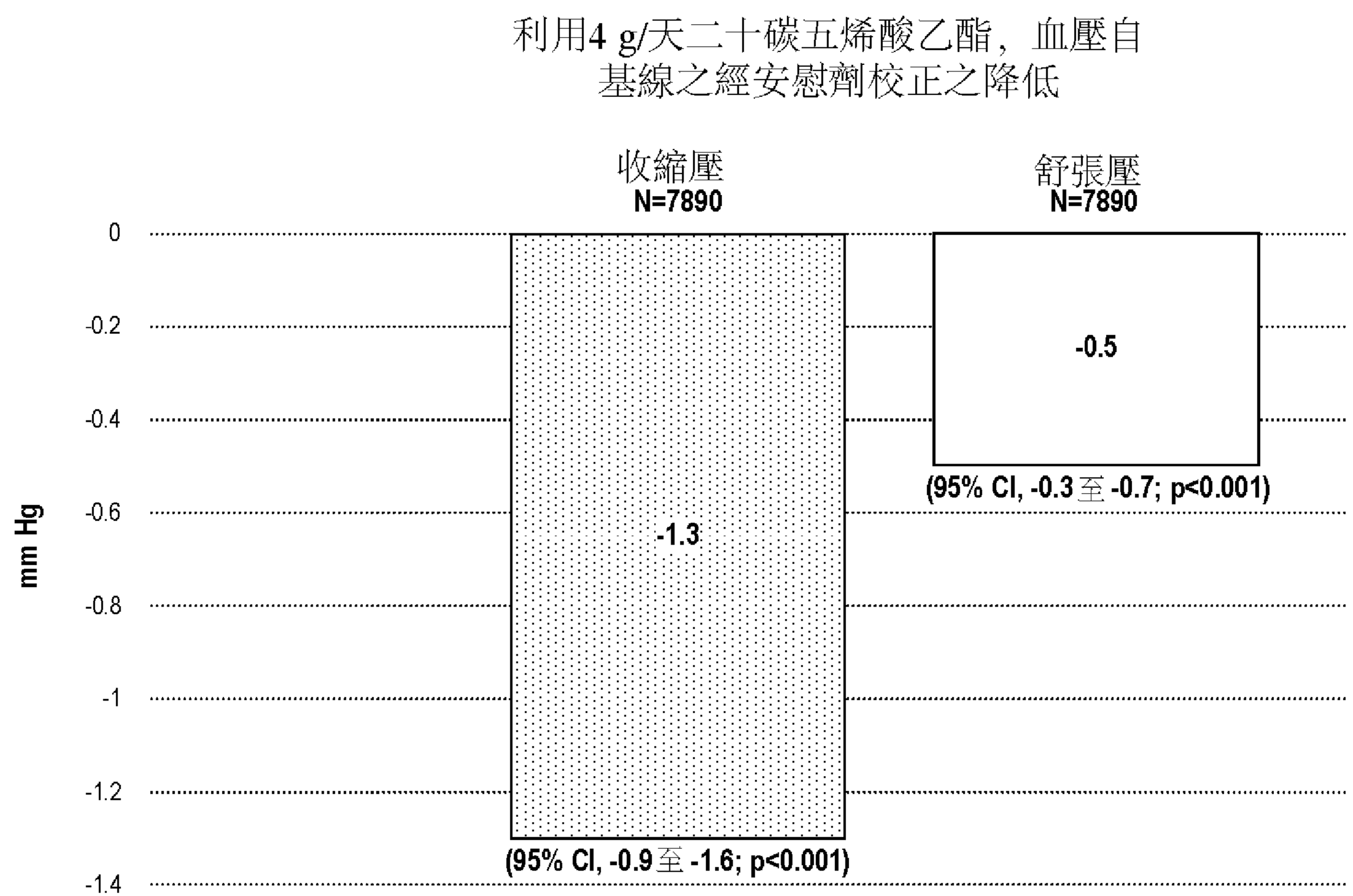
【圖48】



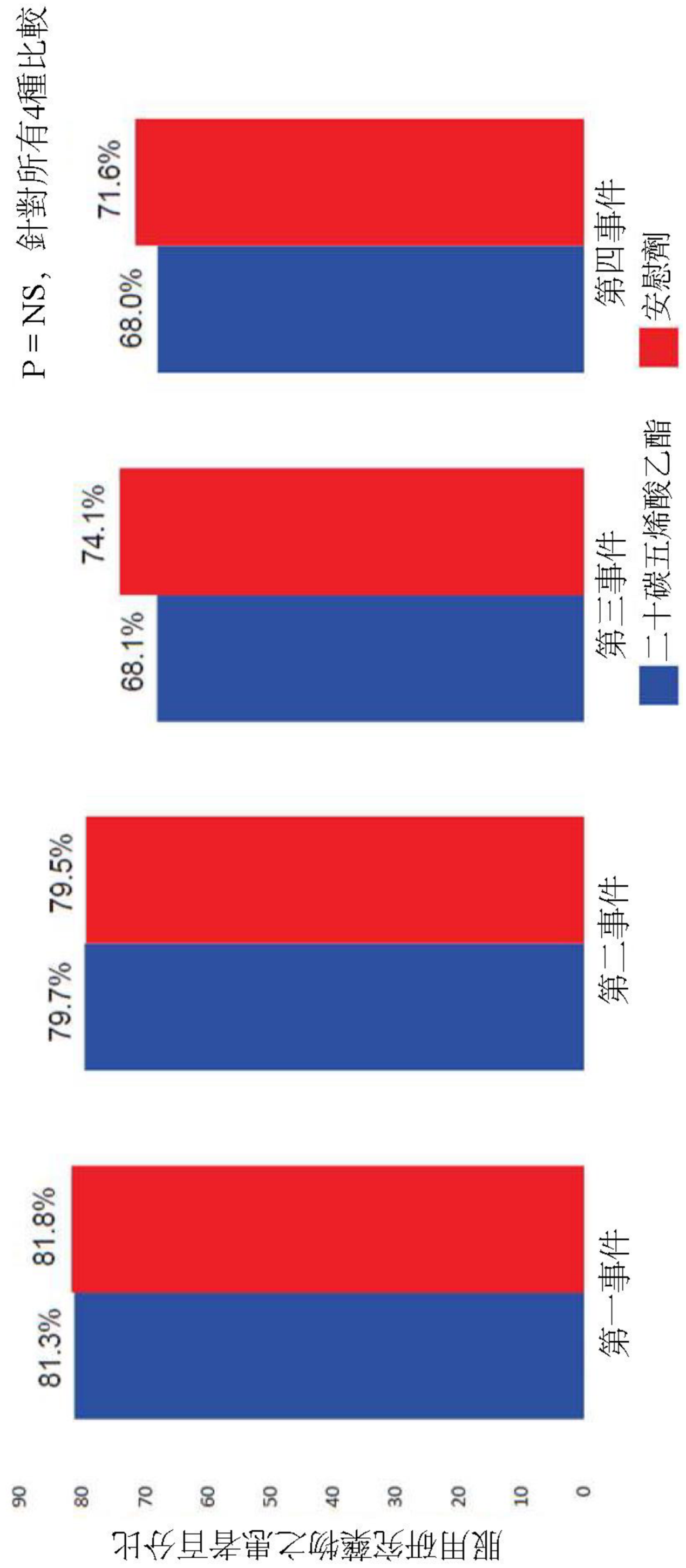
至第一事件之時間 -主要複合終點/亞組	二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)	安慰劑 n/N (%)	HR (95% CI)	P值
主要複合終點(ITT)	705/4089 (17.2)	901/4090 (22.0)	0.75 (0.68–0.83)	<0.0001
基線甘油三酸酯按三分位數*				
≥81至 ≤190 mg/dL	233/1378 (16.9)	291/1381 (21.1)	0.79 (0.66–0.94)	0.0069
>190至 ≤250 mg/dL	246/1370 (18.0)	283/1326 (21.3)	0.80 (0.68–0.95)	0.0121
>250至 ≤1401 mg/dL	226/1338 (16.9)	327/1382 (23.7)	0.68 (0.57–0.80)	<0.0001

*P (相互作用) = 0.33

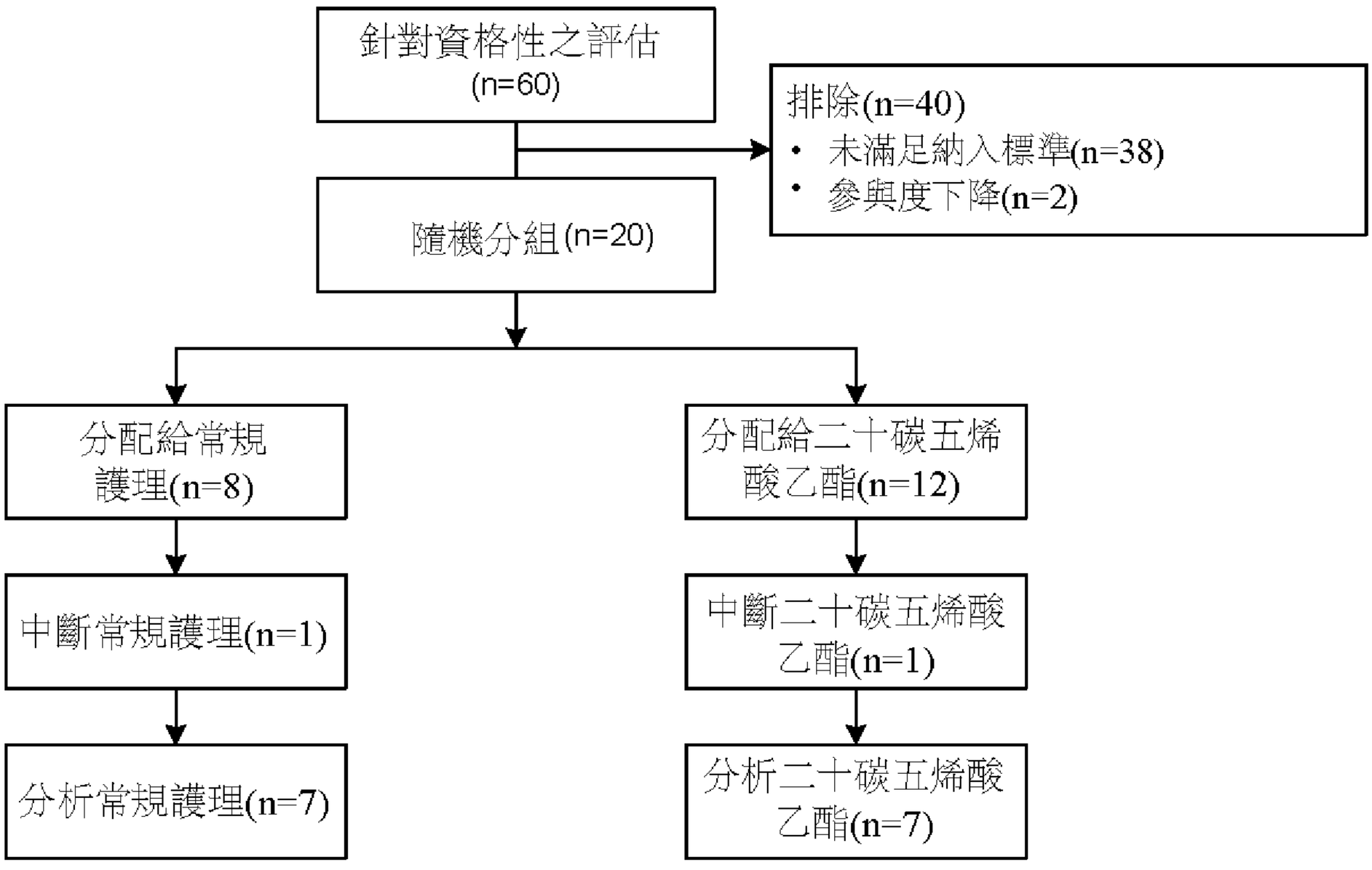
【圖49】



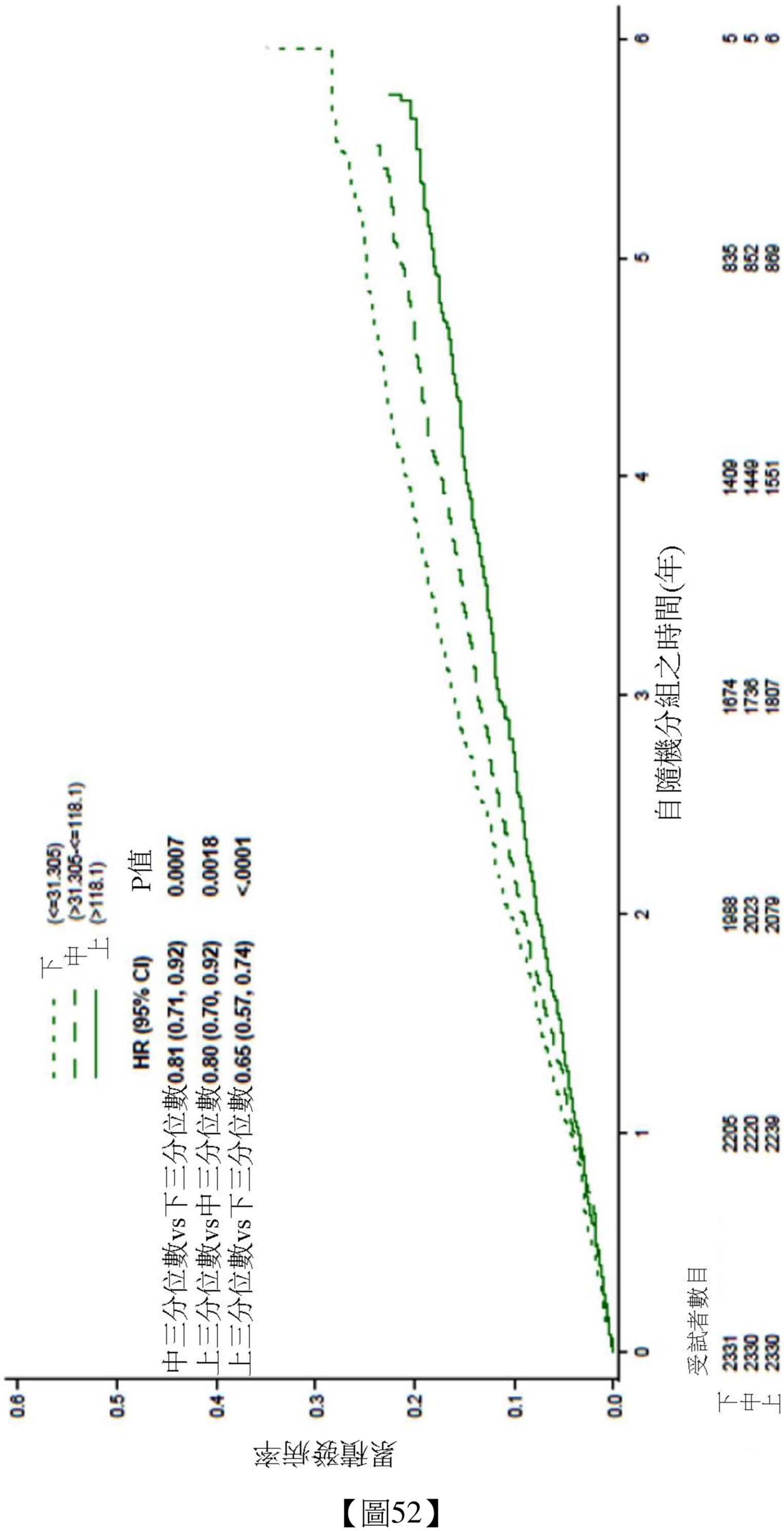
預先設定之探索性分析，無需對多個比較進行調整。藉由混合效應模型對基線血壓隨時間之變化進行重複測量分析。ITT群體。二十碳五烯酸乙酯n=4089，安慰劑n=4091。每位患者之最大觀測次數= 6。


P = NS，針對所有4種比較
71.6%
68.0%
第四事件
安慰劑
74.1%
68.1%
第三事件
二十碳五烯酸乙酯
79.5%
79.7%
第二事件
81.8%
81.3%
第一事件
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
服用研究藥物之患者百分比

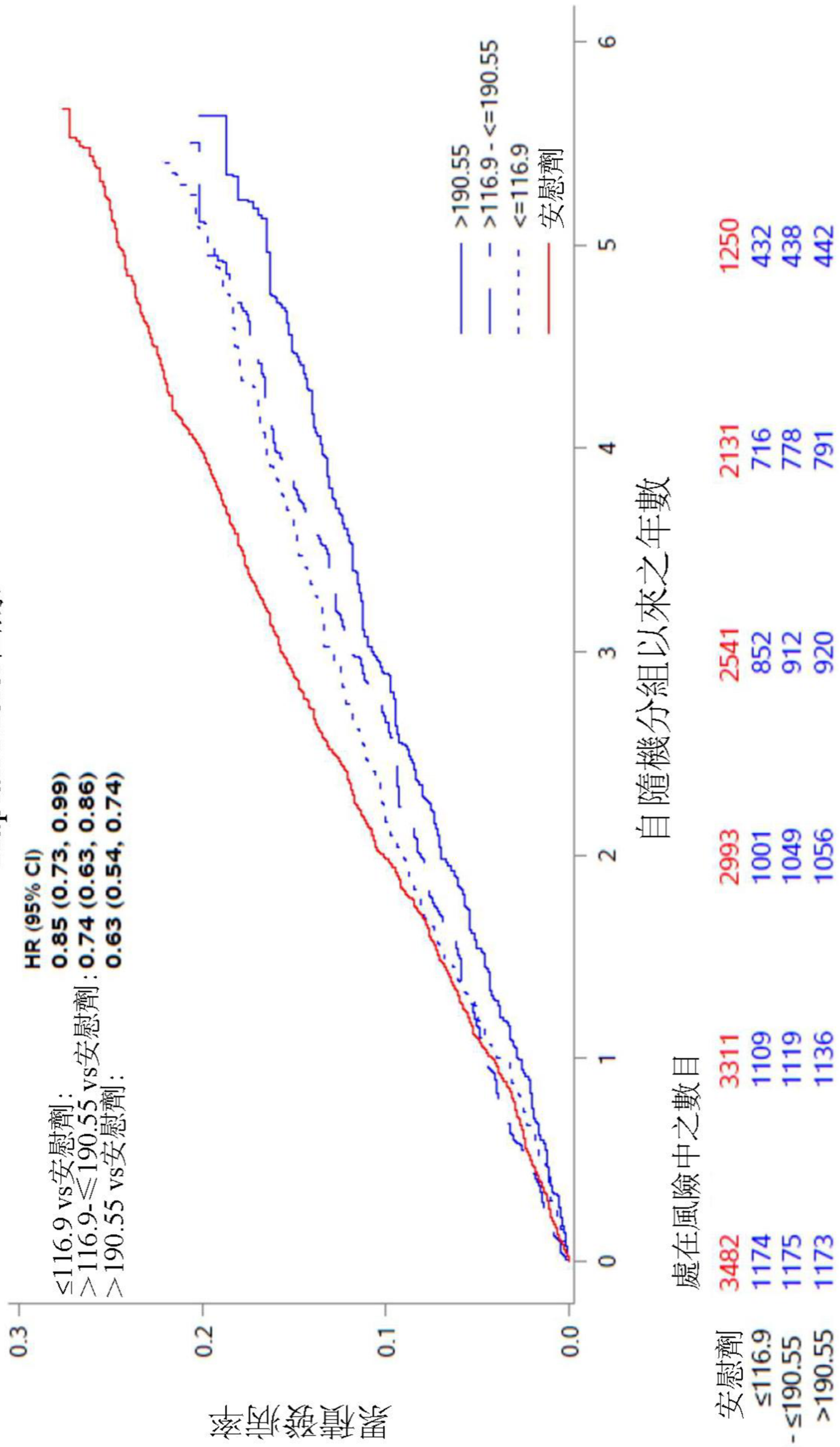
【圖50】


針對資格性之評估
(n=60)
排除(n=40)
• 未滿足納入標準(n=38)
• 參與度下降(n=2)
隨機分組(n=20)
分配給常規
護理(n=8)
分配給二十碳五烯
酸乙酯(n=12)
中斷常規護理(n=1)
中斷二十碳五烯酸
乙酯(n=1)
分析常規護理(n=7)
分析二十碳五烯酸
乙酯(n=7)

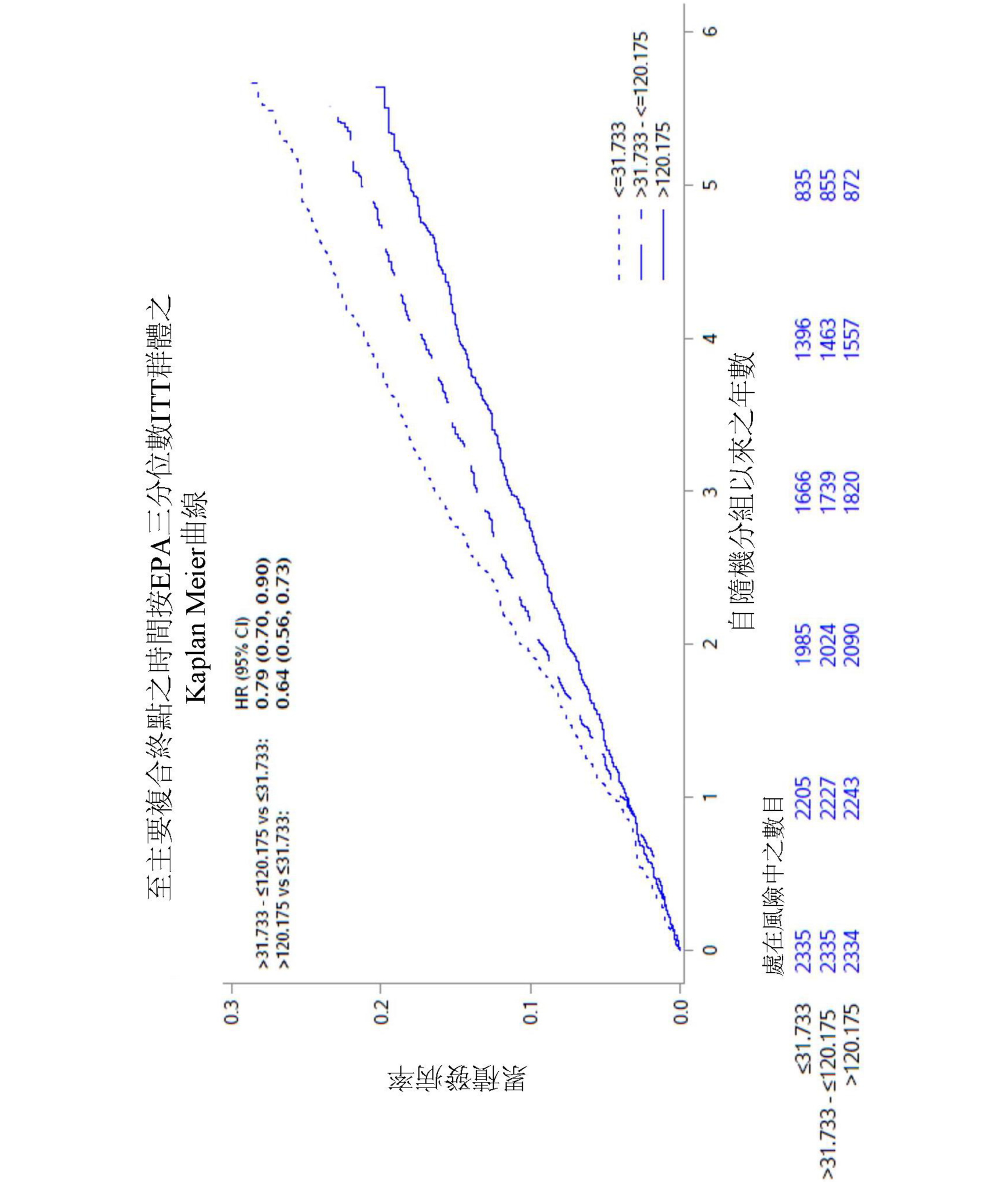
【圖51】


累積發病率
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
中三分位數vs下三分位數 0.81 (0.71, 0.92) 0.0007
上三分位數vs中三分位數 0.80 (0.70, 0.92) 0.0018
上三分位數vs下三分位數 0.65 (0.57, 0.74) <.0001
HR (95% CI) P值
下 (<=31.305)
中 (>31.305-<=118.1)
上 (>118.1)
自隨機分組之時間(年)
0 1 2 3 4 5 6
受試者數目
下 2331 2205 1888 1674 1409 835
中 2330 2220 2023 1738 1449 852
上 2330 2239 2079 1807 1551 869

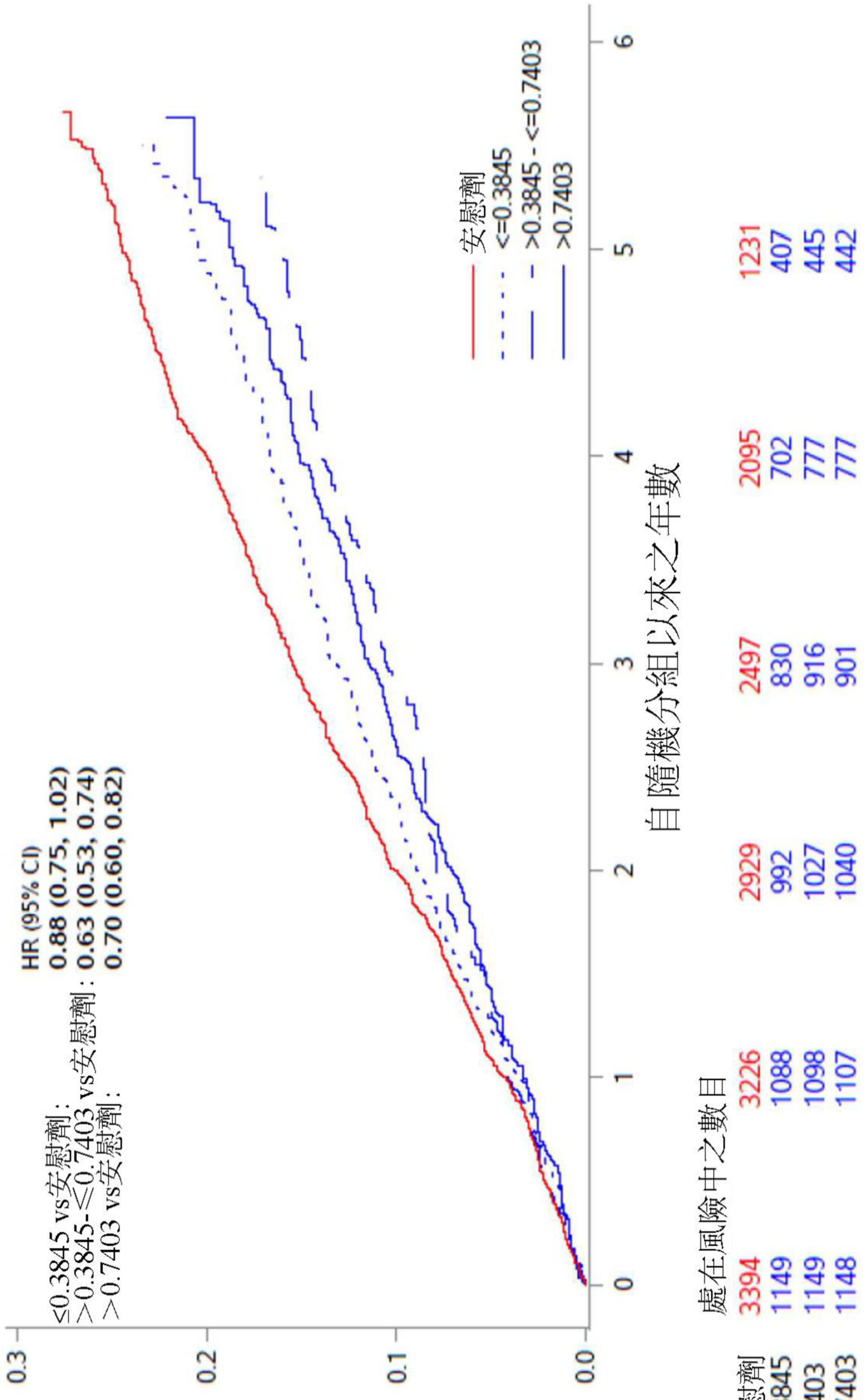
【圖52】


至主要複合終點之時間按EPA三分位數ITT群體之Kaplan Meier曲線
HR (95% CI)
≤116.9 vs安慰劑：0.85 (0.73, 0.99)
>116.9-≤190.55 vs安慰劑：0.74 (0.63, 0.86)
>190.55 vs安慰劑：0.63 (0.54, 0.74)
累積發病率
0.0
0.1
0.2
0.3
0
1
2
3
4
5
6
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
安慰劑 3482 3311 2993 2541 2131 1250
≤116.9 1174 1109 1001 852 716 432
>116.9 - ≤190.55 1175 1119 1049 912 778 438
>190.55 1173 1136 1056 920 791 442

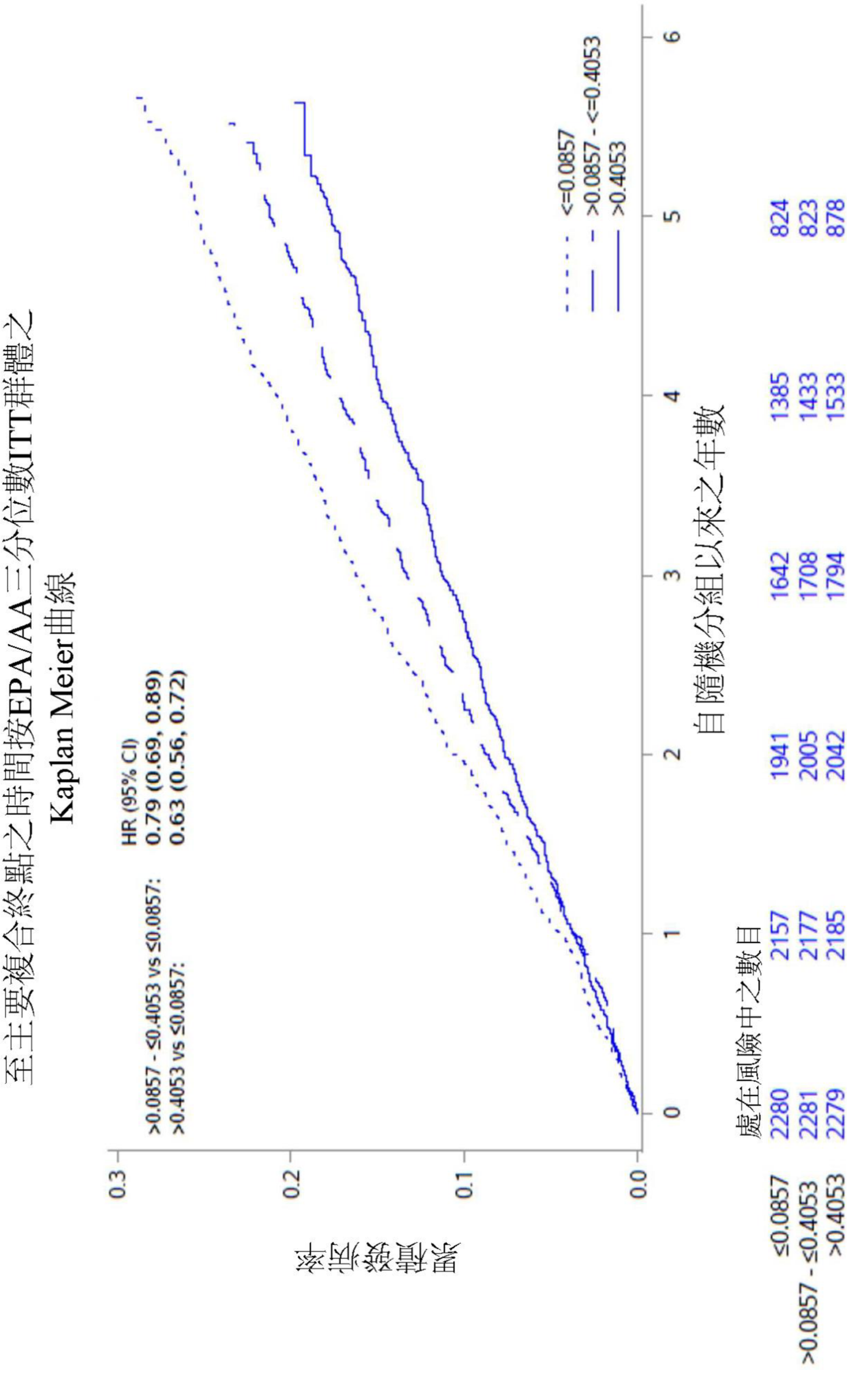
【圖53】


至主要複合終點之時間按EPA三分位數ITT群體之
Kaplan Meier曲線
HR (95% CI)
>31.733 - ≤120.175 vs ≤31.733: 0.79 (0.70, 0.90)
>120.175 vs ≤31.733: 0.64 (0.56, 0.73)
<=31.733
>31.733 - <=120.175
>120.175
0.3
0.2
0.1
0.0
累積發病率
0
1
2
3
4
5
6
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
2335 2205 1985 1666 1396 835
2335 2227 2024 1739 1463 855
2334 2243 2090 1820 1557 872
≤31.733
>31.733 - ≤120.175
>120.175

【圖54】


至主要複合終點之時間按EPA/AA三分位數ITT群體之Kaplan Meier曲線
HR (95% CI)
≤0.3845 vs安慰劑： 0.88 (0.75, 1.02)
>0.3845-≤0.7403 vs安慰劑： 0.63 (0.53, 0.74)
>0.7403 vs安慰劑： 0.70 (0.60, 0.82)
累積發病率
0.3
0.2
0.1
0.0
0
1
2
3
4
5
6
自隨機分組以來之年數
處在風險中之數目
安慰劑 3394 3226 2929 2497 2095 1231
≤0.3845 1149 1088 992 830 702 407
>0.3845 - ≤0.7403 1149 1098 1027 916 777 445
>0.7403 1148 1107 1040 901 777 442

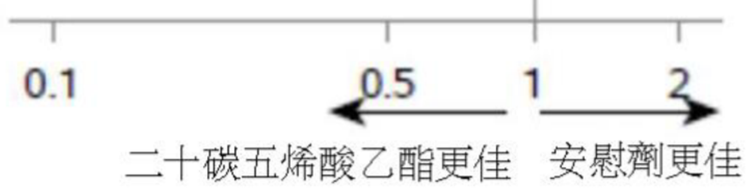
【圖55】


至主要複合終點之時間按EPA/AA三分位數ITT群體之Kaplan Meier曲線
HR (95% CI)
>0.0857 - ≤0.4053 vs ≤0.0857: 0.79 (0.69, 0.89)
>0.4053 vs ≤0.0857: 0.63 (0.56, 0.72)
累積發病率
0.3
0.2
0.1
0.0
0
1
2
3
4
5
6
自隨機分組以來之年數
<=0.0857
>0.0857 - <=0.4053
>0.4053
824
823
878
處在風險中之數目
2280 2157 1941 1642 1385
2281 2177 2005 1708 1433
2279 2185 2042 1794 1533
≤0.0857
>0.0857 - ≤0.4053
>0.4053

【圖56】

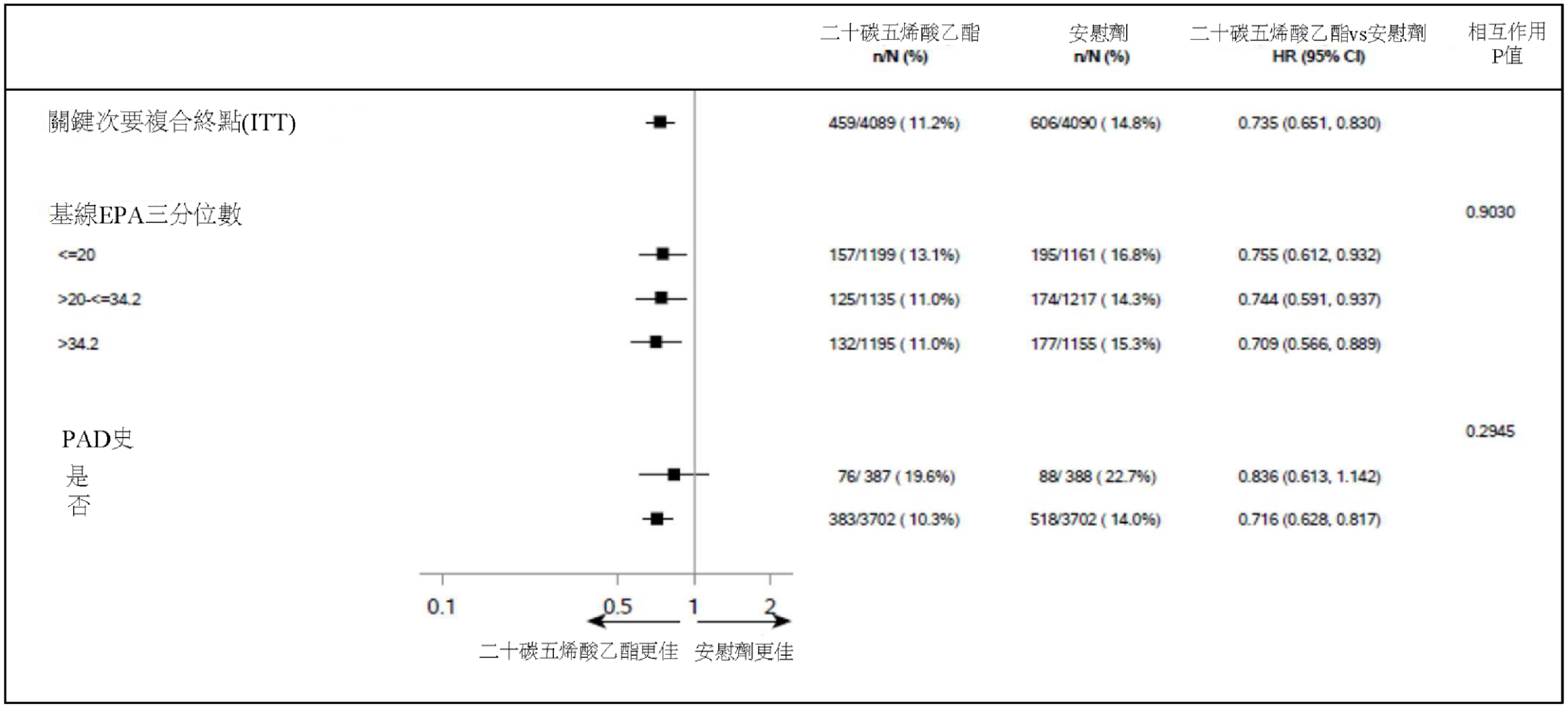
【圖57】

	二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)	安慰劑 n/N (%)	二十碳五烯酸乙酯vs安慰劑 HR (95% CI)	相互作用 P值
主要複合終點(ITT)	705/4089 (17.2%)	901/4090 (22.0%)	0.752 (0.682, 0.830)	
基線EPA三分位數				0.9066
<=20	230/1199 (19.2%)	283/1161 (24.4%)	0.754 (0.634, 0.898)	
>20-<=34.2	203/1135 (17.9%)	263/1217 (21.6%)	0.792 (0.660, 0.952)	
>34.2	203/1195 (17.0%)	255/1155 (22.1%)	0.754 (0.627, 0.907)	
PAD史				0.5811
是	103/ 387 (26.6%)	124/ 388 (32.0%)	0.803 (0.617, 1.045)	
否	602/3702 (16.3%)	777/3702 (21.0%)	0.744 (0.669, 0.828)	



202045154

【圖58】


二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)
安慰劑 n/N (%)
二十碳五烯酸乙酯vs安慰劑 HR (95% CI)
相互作用 P值
關鍵次要複合終點(ITT)
459/4089 (11.2%)
606/4090 (14.8%)
0.735 (0.651, 0.830)
基線EPA三分位數
0.9030
<=20
157/1199 (13.1%)
195/1161 (16.8%)
0.755 (0.612, 0.932)
>20-<=34.2
125/1135 (11.0%)
174/1217 (14.3%)
0.744 (0.591, 0.937)
>34.2
132/1195 (11.0%)
177/1155 (15.3%)
0.709 (0.566, 0.889)
PAD史
0.2945
是
76/ 387 (19.6%)
88/ 388 (22.7%)
0.836 (0.613, 1.142)
否
383/3702 (10.3%)
518/3702 (14.0%)
0.716 (0.628, 0.817)
0.1
0.5
1
2
二十碳五烯酸乙酯更佳
安慰劑更佳