



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월19일

(11) 등록번호 10-2012111

(24) 등록일자 2019년08월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/202** (2006.01) **A61K 31/215** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01) **A61K 31/675** (2006.01)  
**C12P 7/64** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61K 31/202** (2013.01)  
**A61K 31/215** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7005242(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년06월15일  
 심사청구일자 2017년03월24일
- (85) 번역문제출일자 2017년02월23일
- (65) 공개번호 10-2017-0024149
- (43) 공개일자 2017년03월06일
- (62) 원출원 특허 10-2014-7029455  
 원출원일자(국제) 2010년06월15일  
 심사청구일자 2015년06월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/038683
- (87) 국제공개번호 WO 2010/147994  
 국제공개일자 2010년12월23일
- (30) 우선권주장  
 61/187,132 2009년06월15일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020070108945 A  
 MitsuhiroYokoyama, et al., The LANCET, Vol.  
 369, pages 1090-1098 (2007.3.31. 공개)

- (73) 특허권자  
**아마린 파마, 인크.**  
 미국 06355 코네티컷주 미스틱 루즈벨트 에비뉴  
 12 미스틱 파커 빌딩 씨드 플로어
- (72) 발명자  
**오스텔로, 이안**  
 미국 06355 코네티컷주 미스틱 루즈벨트 에비뉴  
 12 미스틱 파커 빌딩 씨드 플로어  
**위커, 피에르**  
 미국 06355 코네티컷주 미스틱 루즈벨트 에비뉴  
 12 미스틱 파커 빌딩 씨드 플로어  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**양영준**

전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 **병용 스타틴 요법을 받는 대상체에서 LDL-C 수준을 상승시키지 않으면서 트리글리세리드를 저하시키기 위한 조성물 및 방법**

### (57) 요약

다양한 실시양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 심혈관-관련 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/472** (2013.01)

**A61K 31/675** (2013.01)

**C12P 7/64** (2013.01)

(72) 발명자

**브래크만, 렌**

미국 06355 코네티컷주 미스틱 루즈벨트 에비뉴 12

미스틱 파커 빌딩 씨드 플로어

**소니, 파레쉬**

미국 06355 코네티컷주 미스틱 루즈벨트 에비뉴 12

미스틱 파커 빌딩 씨드 플로어

**만쿠, 메할**

미국 06355 코네티컷주 미스틱 루즈벨트 에비뉴 12

미스틱 파커 빌딩 씨드 플로어

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

200 mg/dl 내지 500 mg/dl 미만의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에게 1 내지 4회의 경구 투여 단위로 나누어 투여되고, 상기 대상체에서 트리글리세리드 및 혈청 LDL-C를 저하시키기 위한 것으로, 의약을 투여받지 않고 200 mg/dl 내지 500 mg/dl 미만의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에 비해 상기 대상체에서 트리글리세리드 및 혈청 LDL-C의 저하가 유의한, 에이코사펜타엔산을 유리 산 형태로 포함하고 상기 에이코사펜타엔산은 존재하는 모든 지방산의 중량을 기준으로 90 중량% 내지 100 중량%인 조성물 2 g 내지 4 g을 일일 용량으로 포함하는 의약.

#### 청구항 2

200 mg/dl 내지 500 mg/dl 미만의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에게 1 내지 4회의 경구 투여 단위로 나누어 투여되고, 상기 대상체에서 혼합형 이상지혈증을 치료하기 위한 것으로, 의약을 투여받지 않고 200 mg/dl 내지 500 mg/dl 미만의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에 비해 상기 대상체에서 혈청 LDL-C를 유의하게 감소시키는, 에이코사펜타엔산을 유리 산 형태로 포함하고 상기 에이코사펜타엔산은 존재하는 모든 지방산의 중량을 기준으로 90 중량% 내지 100 중량%인 조성물 2 g 내지 4 g을 일일 용량으로 포함하는 의약.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 40 mg/dl 내지 115 mg/dl의 기준선 LDL-C 수준을 갖는 것인 의약.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 공복 트리글리세리드를 5% 내지 75% 감소시키고 LDL-C를 5% 내지 75% 감소시키는 의약.

#### 청구항 5

제3항에 있어서, LDL-C를 5% 내지 75% 감소시키는 의약.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 트리글리세리드를 10% 내지 75% 감소시키는 의약.

#### 청구항 7

제3항에 있어서, 트리글리세리드를 15% 내지 75% 감소시키는 의약.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 아포지단백질 B, 총 콜레스테롤 및 지단백질 관련 포스포리파제 A2를 감소시키는 의약.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 의약을 투여받지 않고 200 mg/dl 내지 500 mg/dl 미만의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖고 스타틴 요법을 받는 제2 대상체에 비해 상기 대상체에서 아포지단백질 B, 총 콜레스테롤 및 지단백질 관련 포스포리파제 A2 중 하나 이상을 감소시키는 의약.

#### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 12주의 기간 동안 투여되는 의약.

#### 청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 존재하는 모든 지방산의 중량을 기준으로 95 중량% 내지 100 중량%의 에이코사펜타엔산을 포함하는 의약.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 존재하는 모든 지방산의 중량을 기준으로 96 중량% 내지 100 중량%의 에이코사펜타엔산을 포함하는 의약.

#### 청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 스타틴이 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 의약.

#### 청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가  $45 \text{ kg/m}^2$  이하의 기준선 체질량 지수를 갖는 것인 의약.

#### 청구항 15

200 mg/dl 내지 500 mg/dl 미만의 공복 트리글리세리드를 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에게 일일 4개의 캡슐 단위로 경구 투여되고, 상기 대상체에서 트리글리세리드 및 LDL-C를 저하시키는데 사용하기 위한 것으로, 캡슐을 투여받지 않고 200 mg/dl 내지 500 mg/dl 미만의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 제2 대상체에 비해 상기 대상체에서 트리글리세리드 및 LDL-C의 저하가 유의한, 존재하는 모든 지방산의 중량을 기준으로 90 중량% 내지 100 중량%의 에이코사펜타엔산을 유리 산 형태로 포함하는 조성물 1 g을 포함하는 캡슐.

#### 청구항 16

200 mg/dl 내지 500 mg/dl 미만의 공복 트리글리세리드를 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에게 일일 4개의 캡슐 단위로 경구 투여되고, 상기 대상체에서 혼합형 이상지혈증을 치료하는데 사용하기 위한 것으로, 캡슐을 투여받지 않고 200 mg/dl 내지 500 mg/dl 미만의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 제2 대상체에 비해 상기 대상체에서 혈청 LDL-C를 유의하게 감소시키는, 존재하는 모든 지방산의 중량을 기준으로 90 중량% 내지 100 중량%의 에이코사펜타엔산을 유리 산 형태로 포함하는 조성물 1 g을 포함하는 캡슐.

#### 청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 제2 대상체에서의 공복 비-HDL-C에 비해 공복 비-HDL-C를 감소시키는 캡슐.

#### 청구항 18

제15항 또는 제16항에 있어서, 제2 대상체에서의 공복 VLDL-C에 비해 공복 VLDL-C를 감소시키는 캡슐.

#### 청구항 19

제15항 또는 제16항에 있어서, 제2 대상체에서의 공복 아포지단백질 B에 비해 공복 아포지단백질 B를 감소시키는 캡슐.

#### 청구항 20

제15항 또는 제16항에 있어서, 제2 대상체에서의 공복 총 콜레스테롤에 비해 공복 총 콜레스테롤을 감소시키는 캡슐.

#### 청구항 21

제15항 또는 제16항에 있어서, 각 캡슐이 존재하는 모든 지방산의 중량을 기준으로 95 중량% 내지 100 중량%의 에이코사펜타엔산을 포함하는 캡슐.

#### 청구항 22

제15항 또는 제16항에 있어서, 존재하는 모든 지방산의 중량을 기준으로 0 중량% 내지 5 중량%의 도코사헥사엔산을 포함하는 캡슐.

## 청구항 23

제22항에 있어서, 존재하는 모든 지방산의 중량을 기준으로 0 중량% 내지 3 중량%의 도코사헥사엔산을 포함하는 캡슐.

## 청구항 24

제15항 또는 제16항에 있어서, 스타틴이 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 캡슐.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 심혈관-관련 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 제약 조성물 및 이러한 조성물의 사용 방법을 제공한다.

### 배경 기술

[0002] 심혈관 질환은 미국 및 대부분의 유럽 국가에서의 주요 사망 원인 중 하나이다. 미국에서만 7천만명이 넘는 사람들이 고혈압, 관상동맥 질환, 이상지혈증, 울혈성심부전 및 졸증을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 심혈관 질환 또는 장애로 고통받고 있다고 추정된다.

### 발명의 내용

[0003] 다양한 실시양태에서, 본 발명은 심혈관-관련 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 제약 조성물 및 이러한 조성물의 사용 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 대상체는 병용 스타틴 요법을 받는다. 다른 실시양태에서, 스타틴 요법을 받는 대상체는 약 200 mg/dL 내지 약 500 mg/dL의 기준선 공복 혈청 트리글리세리드 수준을 갖는다.

[0004] 한 실시양태에서, 본 발명은 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에게 다중불포화 지방산, 예를 들어 약 1 g 내지 약 4 g의 EPA/일을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체에게 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 대상체가 12주의 기간 동안 EPA를 수반하지 않는 안정한 스타틴 요법 (임의로는, EPA에 매칭되는 위약 포함)을 유지한 대조 대상체보다 적어도 5% 더 낮은 공복 트리글리세리드를 나타내고, 대조 대상체는 또한 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 것인, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 대상체에게 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때, 대상체는 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 통계적으로 유의한 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 혈청 LDL-C 감소를 나타내거나, 또는 대상체는 혈청 LDL-C 상승과 관련하여 대조 대상체 (스타틴 및 임의의 위약)에 비해 통계적으로 비-하위이다.

[0005] 본 발명의 상기 실시양태 및 다른 실시양태는 본원 하기에서 더 상세하게 개시될 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] 본 발명은 다양한 형태로 구체화될 수 있지만, 하기 여러 실시양태의 기재는 본 개시가 본 발명의 예시로서 간주될 것이며 본 발명이 예시된 특정 실시양태로 한정됨을 의도하지 않는다는 이해로 이루어진다. 표제는 단지 편의를 위해 제공되며 본 발명을 어떠한 방식으로든 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 임의의 표제하에 예시된 실시양태는 임의의 다른 표제하에 예시된 실시양태와 조합될 수 있다.

[0007] 본원에 특정된 다양한 정량적 값 중 수치 값의 사용은, 달리 명확히 나타내지 않는 한, 기술된 범위내의 최소 및 최대 값 둘다의 앞에 단어 "약"이 선행되는 것처럼 근사치로서 기술된다. 또한, 범위의 개시는 인용된 최소 및 최대 값 사이의 모든 값 뿐만 아니라 상기 값에 의해 형성될 수 있는 임의의 범위를 포함하는 연속 범위로서 의도된다. 또한 본원에서 개시된 것은 개시된 수치적인 값을 다른 임의의 개시된 수치적인 값으로 나눴으로써 형성될 수 있는 임의의 및 모든 비율(및 이러한 임의의 비율의 범위)이다. 따라서, 당업자는 다수의 상기 비율, 범위, 및 비율의 범위가 명백하게 본원에 제공된 수치 값으로부터 유래될 수 있으며, 모든 경우에서 상기

비율, 범위, 및 비율의 범위가 본 발명의 다양한 실시양태를 나타냄을 이해할 것이다.

- [0008] 한 실시양태에서, 본 발명은 심혈관-관련 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 용어 "심혈관-관련 질환"은 본원에서 임의의 심장 또는 혈관 (즉 동맥 및 정맥)의 질환 또는 장애 또는 그의 임의의 증상을 나타낸다. 심혈관-관련 질환 및 장애의 비제한적인 예로는 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 혼합형 이상지혈증, 관상동맥 질환, 혈관 질환, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 부정맥, 고혈압, 심근경색 및 다른 심혈관 사건을 들 수 있다.
- [0009] 주어진 질환 또는 장애와 관련한 용어 "치료"로는, 이들로 한정되지는 않지만, 질환 또는 장애를 억제하는 것, 예를 들어 질환 또는 장애의 발달을 저지하는 것; 질환 또는 장애를 완화시키는 것, 예를 들어 질환 또는 장애의 퇴행을 유발하는 것; 또는 질환 또는 장애에 의해 유발되거나 또는 이로부터 야기된 상태를 완화시키는 것, 예를 들어 질환 또는 장애의 증상을 완화, 예방 또는 치료하는 것이 포함된다. 주어진 질환 또는 장애와 관련한 용어 "예방"은, 아무것도 발생하지 않은 경우 질환 발달의 개시를 방지하는 것, 장애 또는 질환에 취약할 수 있지만 아직 상기 장애 또는 질환을 갖는 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 장애가 발생하는 것을 방지하는 것, 및/또는 질환/장애가 이미 존재하는 경우 그의 추가적인 발달을 방지하는 것을 의미한다.
- [0010] 한 실시양태에서, 본 발명은 혈액 지질 요법을 필요로 하는 대상체 또는 대상체 군에 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈액 지질 요법의 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 상기 대상체 또는 대상체 군은 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 혼합형 이상지혈증 및/또는 매우 높은 트리글리세리드를 갖고 있다.
- [0011] 다른 실시양태에서, 치료되는 대상체 또는 대상체 군은 식후 또는 공복에 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 트리글리세리드 수준 (또는 대상체 군의 경우 평균 또는 중간 기준선 트리글리세리드 수준)을 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체 또는 대상체 군은 안정한 스타틴 요법에도 불구하고 약 40 mg/dl 내지 약 115 mg/dl 또는 약 40 mg/dl 내지 약 100 mg/dl의 기준선 LDL-C 수준 (또는 평균 또는 중간 기준선 LDL-C 수준)을 갖는다.
- [0012] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체 또는 대상체 군은 병용 스타틴 요법, 예를 들어 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴 요법 (에제티미브의 존재 또는 부재하에)을 받는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 초순수 EPA 요법 개시 시점에 병용 안정한 스타틴 요법을 받는다.
- [0013] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체 또는 대상체 군은 약  $45 \text{ kg/m}^2$  이하의 체질량 지수 (BMI 또는 평균 BMI)를 갖는다.
- [0014] 한 실시양태에서, 본 발명은 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에게 약 1 g 내지 약 4 g의 EPA (예를 들어, 초순수 EPA)를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 대상체가 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정한 스타틴 요법 (및 임의로는 초순수 EPA에 매칭되는 위약)을 유지한 대조 대상체보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 또는 적어도 75% 더 낮은 공복 트리글리세리드를 나타내고, 대조 대상체는 또한 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 것인, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다. 본원에서 용어 "안정한 스타틴 요법"은 해당 대상체, 대상체 군, 대조 대상체 또는 대조 대상체 군이 기준선 공복 트리글리세리드 측정 전에 적어도 4주 동안 ("자격제한 기간") 스타틴 (예를 들어, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴)의 안정한 일일 용량을 제공받는 것을 의미한다. 예를 들어, 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체 또는 대조 대상체는 기준선 공복 트리글리세리드 측정 직전 적어도 4주 동안 일정한 일일 (즉, 매일 동일한 용량) 스타틴 용량을 제공받을 것이다. 한 실시양태에서, 대상체 및 대조 대상체의 LDL-C는 자격제한 기간 동안 약 40 mg/dl 내지 약 115 mg/dl 또는 약 40 mg/dl 내지 약 100 mg/dl로 유지된다. 이어서, 대상체 및 대조 대상체는 기준선 이후 12주 기간 동안 이들의 안정한 스타틴 용량을 계속 제공받는다.
- [0015] 한 실시양태에서, 스타틴은 대상체 및 대조 대상체에게 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 5 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 또는 약 10 mg; 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150

mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 또는 약 500 mg의 양으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 대상체 (및 임의로는 대조 대상체)는 안정한 스타틴 요법에도 불구하고 약 40 mg/dl 내지 약 115 mg/dl 또는 약 40 mg/dl 내지 약 100 mg/dl의 기준선 LDL-C 수준을 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체 및/또는 대조 대상체는 약 45 kg/m<sup>2</sup> 이하의 체질량 지수 (BMI; 또는 평균 BMI)를 갖는다.

[0016] 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체 군의 구성원에게 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA/일을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체 군의 구성원에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 대상체 군이 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정한 스타틴 요법 (임의로는 매칭 위약 포함)을 유지한 대조 대상체 군보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75% 더 낮은 평균 공복 트리글리세리드를 나타내고, 대조 대상체 군은 또한 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 것인, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체 군에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다. 관련 실시양태에서, 안정한 스타틴 요법은 대상체 군이 기준선 공복 트리글리세리드 측정 직전에 4주 동안 약 적어도 약 40 mg/dl 및 약 100 mg/dl 이하 또는 약 40 mg/dl 내지 약 100 mg/dl의 평균 LDL-C 수준을 갖도록 하기에 충분할 것이다.

[0017] 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖는 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체 군의 구성원에게 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체 군의 구성원에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 대상체 군이 (a) 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정한 스타틴 요법 (임의로는 매칭 위약 포함)을 유지한 대조 대상체 군과 비교하여 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75% 더 낮은 평균 공복 트리글리세리드를 나타내고, (b) 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 통계적으로 유의한 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 혈청 LDL-C 감소를 나타내거나, 또는 대상체가 혈청 LDL-C 상승과 관련하여 대조 대상체 (스타틴 및 임의의 위약)에 대해 통계적으로 비-하위이고, 기준선에 비해 평균 혈청 LDL-C 수준이 증가하지 않고, 대조 대상체는 또한 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 것인, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖는 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체 군에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0018] 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에게 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 대상체가 (a) 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정한 스타틴 요법을 유지한 대조 대상체와 비교하여 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 또는 적어도 75% 더 낮은 공복 트리글리세리드를 나타내고, (b) 기준선에 비해 혈청 LDL-C 수준의 증가를 나타내지 않고, 대조 대상체는 또한 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 것인, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0019] 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고, 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체 군의 구성원에게 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체 군의 구성원에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 대상체 군이 (a) 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정한 스타틴 요법 (임의로는 매칭 위약 포함)을 유지한 대조 대상체 군과 비교하여 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75% 더 낮은 평균 공복 트리글리세리드 및 (b) 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45% 또는 적어도 50% 더 낮은 평균 혈청 LDL-C 수준을 나타내고, 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 통계적으로 유의한 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 통계적으로 유의한 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 혈청 LDL-C 감소를 나타내거나, 또는 대상체 군이 혈

청 LDL-C 상승과 관련하여 대조 대상체 군 (스타틴 및 임의의 위약)에 대해 통계적으로 비-하위이고, 대조 대상체 군은 또한 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 것인, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고, 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체 군에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0020] 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체 군의 구성원에게 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체 군의 구성원에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 대상체 군이 (a) 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정한 스타틴 요법 (임의로는 매칭 위약 포함)을 유지한 대조 대상체 군과 비교하여 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75% 더 낮은 평균 공복 트리글리세리드 및 (b) 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45% 또는 적어도 50% 더 낮은 평균 혈청 LDL-C 수준을 나타내고, 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 통계적으로 유의한 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 통계적으로 유의한 혈청 LDL-C 증가를 나타내지 않고, 혈청 LDL-C 감소를 나타내거나, 또는 대상체 군이 혈청 LDL-C 상승과 관련하여 대조 대상체 군 (스타틴 및 임의의 위약)에 대해 통계적으로 비-하위이고, 대조 대상체 군은 또한 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드를 갖는 것인, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고 안정한 스타틴 요법을 받는 대상체 군에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0021] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체 또는 대상체 군은 약 300 nmol/ml 이하, 약 250 nmol/ml 이하, 약 200 nmol/ml 이하, 약 150 nmol/ml 이하, 약 100 nmol/ml 이하, 또는 약 50 nmol/ml 이하의 유리 총 지방산의 공복 기준선 절대 혈장 수준 (또는 그의 평균)을 나타낸다.

[0022] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체 또는 대상체 군은 약 0.70 nmol/ml 이하, 약 0.65 nmol/ml 이하, 약 0.60 nmol/ml 이하, 약 0.55 nmol/ml 이하, 약 0.50 nmol/ml 이하, 약 0.45 nmol/ml 이하, 또는 약 0.40 nmol/ml 이하의 유리 EPA의 공복 기준선 절대 혈장 수준 (또는 대상체 군의 경우 그의 평균)을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체 또는 대상체 군은 총 유리 지방산의 백분율로 표현된, 약 3% 이하, 약 2.5% 이하, 약 2% 이하, 약 1.5% 이하, 약 1% 이하, 약 0.75% 이하, 약 0.5% 이하, 약 0.25% 이하, 약 0.2% 이하 또는 약 0.15% 이하의 유리 EPA의 공복 기준선 혈장 수준 (또는 그의 평균)을 나타낸다. 이러한 한 실시양태에서, 유리 혈장 EPA 및/또는 총 지방산 수준은 요법 개시 전에 측정된다.

[0023] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체 또는 대상체 군은 약 1 nmol/ml 이하, 약 0.75 nmol/ml 이하, 약 0.50 nmol/ml 이하, 약 0.4 nmol/ml 이하, 약 0.35 nmol/ml 이하, 또는 약 0.30 nmol/ml 이하의 유리 EPA의 공복 기준선 절대 혈장 수준 (또는 그의 평균)을 나타낸다.

[0024] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체 또는 대상체 군은 약 150  $\mu$ g/ml 이하, 약 125  $\mu$ g/ml 이하, 약 100  $\mu$ g/ml 이하, 약 95  $\mu$ g/ml 이하, 약 75  $\mu$ g/ml 이하, 약 60  $\mu$ g/ml 이하, 약 50  $\mu$ g/ml 이하, 약 40  $\mu$ g/ml 이하, 약 30  $\mu$ g/ml 이하 또는 약 25  $\mu$ g/ml 이하의 공복 기준선 혈장, 혈청 또는 적혈구 막 EPA 수준을 나타낸다.

[0025] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 요법 개시 전에 대상체의 (또는 대상체 군의 평균) 기준선 지질 프로파일을 측정하는 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 하기 중 하나 이상을 갖는 대상체 또는 대상체 군을 확인하는 단계를 포함한다: 약 200 mg/dl 내지 약 400 mg/dl, 예를 들어 적어도 약 210 mg/dl, 적어도 약 220 mg/dl, 적어도 약 230 mg/dl, 적어도 약 240 mg/dl, 적어도 약 250 mg/dl, 적어도 약 260 mg/dl, 적어도 약 270 mg/dl, 적어도 약 280 mg/dl, 적어도 약 290 mg/dl, 또는 적어도 약 300 mg/dl의 기준선 비-HDL-C 값 (또는 평균); 약 250 mg/dl 내지 약 400 mg/dl, 예를 들어 적어도 약 260 mg/dl, 적어도 약 270 mg/dl, 적어도 약 280 mg/dl 또는 적어도 약 290 mg/dl의 기준선 총 콜레스테롤 값 (또는 평균); 약 140 mg/dl 내지 약 200 mg/dl, 예를 들어 적어도 약 150 mg/dl, 적어도 약 160 mg/dl, 적어도 약 170 mg/dl, 적어도 약 180 mg/dl 또는 적어도 약 190 mg/dl의 기준선 vLDL-C 값 (또는 평균); 약 10 내지 약 100 mg/dl, 예를 들어 약 90 mg/dl 이하, 약 80 mg/dl 이하, 약 70 mg/dl 이하, 약 60 mg/dl 이하, 약 60 mg/dl 이하, 약 50 mg/dl 이하, 약 40 mg/dl 이하, 약 35 mg/dl 이하, 약 30 mg/dl 이하, 약 25 mg/dl 이하, 약 20 mg/dl 이하, 또는 약 15 mg/dl 이하의 기준선 HDL-C 값 (또는 평균); 및/또는 약 30 내지 약 300 mg/dl, 예를 들어 약 40 mg/dl 이

상, 약 50 mg/dl 이상, 약 60 mg/dl 이상, 약 70 mg/dl 이상, 약 90 mg/dl 이상 또는 약 90 mg/dl 이상의 기준선 LDL-C 값 (또는 평균).

- [0026] 관련 실시양태에서, 본 발명에 따라, 예를 들어 약 1 내지 약 200주, 약 1 내지 약 100주, 약 1 내지 약 80주, 약 1 내지 약 50주, 약 1 내지 약 40주, 약 1 내지 약 20주, 약 1 내지 약 15주, 약 1 내지 약 12주, 약 1 내지 약 10주, 약 1 내지 약 5주, 약 1 내지 약 2주 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 치료시, 대상체 또는 대상체 군은 하기 결과 중 하나 이상을 나타낸다:
- [0027] (a) 기준선 또는 위약 대조군 (예를 들어, 안정한 스타틴 및 EPA 처치군에 매칭되는 위약을 받는 대상체)에 비해 감소된 트리글리세리드 수준;
- [0028] (b) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 감소된 Apo B 수준;
- [0029] (c) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 증가된 HDL-C 수준;
- [0030] (d) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 증가하지 않은 LDL-C 수준;
- [0031] (e) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 LDL-C 수준의 감소;
- [0032] (f) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 비-HDL-C 수준의 감소;
- [0033] (g) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 vLDL 수준의 감소;
- [0034] (h) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 apo A-I 수준의 증가;
- [0035] (i) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 apo A-I/apo B 비율의 증가;
- [0036] (j) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 지단백질 A 수준의 감소;
- [0037] (k) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 LDL 입자 수의 감소;
- [0038] (l) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 LDL 크기의 증가;
- [0039] (m) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 램넌트-유사(remnant-like) 입자 콜레스테롤의 감소;
- [0040] (n) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 산화된 LDL의 감소;
- [0041] (o) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 변화하지 않은 공복 혈장 글루코스 (FPG) 또는 공복 혈장 글루코스 (FPG)의 감소;
- [0042] (p) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 헤모글로빈 A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)의 감소;
- [0043] (q) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 항상성 모델 인슐린 저항성의 감소;
- [0044] (r) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 지단백질 관련 포스포리파제 A2의 감소;
- [0045] (s) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 세포내 부착 분자-1의 감소;
- [0046] (t) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 인터류킨-6의 감소;
- [0047] (u) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 플라스미노겐 활성화제 억제제-1의 감소;
- [0048] (v) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 고 감도 C-반응성 단백질 (hsCRP)의 감소;
- [0049] (w) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 혈청 또는 혈장 EPA의 증가;
- [0050] (x) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적혈구 막 EPA의 증가; 및/또는
- [0051] (y) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 도코사헥사엔산 (DHA), 도코사펜타엔산 (DPA), 아라키돈산 (AA), 팔미트산 (PA), 스테아리돈산 (SA) 또는 올레산 (OA)의 혈청 및/또는 적혈구 함량 중 하나 이상의 감소 또는 증가.
- [0052] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체 또는 대상체 군에 투여 전에 상기 (a) 내지 (y)에 개시된 하나 이상의 마커의 기준선 수준을 측정하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 내지 (y)에 개시된 하나 이상의 마커의 기준선 수준을 결정한 후 대상체에게 본원에 개시된 조성물을 투여하고, 후속적으로 상기 하나 이상의 마커의 추가 측정을 실시하는 것을 포함한다.
- [0053] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물로, 예를 들어 약 1 내지 약 200주, 약 1 내지 약 100주, 약 1 내지 약 80

주, 약 1 내지 약 50주, 약 1 내지 약 40주, 약 1 내지 약 20주, 약 1 내지 약 15주, 약 1 내지 약 12주, 약 1 내지 약 10주, 약 1 내지 약 5주, 약 1 내지 약 2주 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 치료시, 대상체 또는 대상체 군은 바로 앞에 기재된 (a) 내지 (y)의 결과 중 임의의 2개 이상, 임의의 3개 이상, 임의의 4개 이상, 임의의 5개 이상, 임의의 6개 이상, 임의의 7개 이상, 임의의 8개 이상, 임의의 9개 이상, 임의의 10개 이상, 임의의 11개 이상, 임의의 12개 이상, 임의의 13개 이상, 임의의 14개 이상, 임의의 15개 이상, 임의의 16개 이상, 임의의 17개 이상, 임의의 18개 이상, 임의의 19개 이상, 임의의 20개 이상, 임의의 21개 이상, 임의의 22개 이상, 임의의 23개 이상, 임의의 24개 이상, 또는 25개 모두를 나타낸다.

- [0054] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물로 치료시, 대상체 또는 대상체 군은 이하의 결과 중 하나 이상을 나타낸다:
- [0055] (a) 기준선 또는 위약 대조군 (예를 들어, 스타틴 및 EPA 처치군에 매칭되는 위약을 받는 대상체)에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55% 또는 적어도 약 75% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 트리글리세리드 수준의 감소;
- [0056] (b) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 비-HDL-C 수준의 30% 미만의 증가, 20% 미만의 증가, 10% 미만의 증가, 5% 미만의 증가 또는 증가하지 않음 또는 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55% 또는 적어도 약 75% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 비-HDL-C 수준의 감소;
- [0057] (c) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 실질적으로 변화하지 않은 HDL-C 수준, 변화하지 않은 HDL-C 수준, 또는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55% 또는 적어도 약 75% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 HDL-C 수준의 증가;
- [0058] (d) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 LDL-C 수준의 60% 미만의 증가, 50% 미만의 증가, 40% 미만의 증가, 30% 미만의 증가, 20% 미만의 증가, 10% 미만의 증가, 5% 미만의 증가 또는 증가하지 않음, 또는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 55% 또는 적어도 약 75% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 LDL-C 수준의 감소;
- [0059] (e) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55% 또는 적어도 약 75% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 Apo B 수준의 감소;
- [0060] (f) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 vLDL 수준의 감소;
- [0061] (g) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 apo A-I 수준의 증가;
- [0062] (h) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 apo A-I/apo B 비율의 증가;
- [0063] (i) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 지단백질 (a) 수준의 감소;
- [0064] (j) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 평균 LDL 입자 수의 감소;
- [0065] (k) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도

약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 평균 LDL 입자 크기의 증가;

- [0066] (l) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 램넌트-유사 입자 콜레스테롤의 감소;
- [0067] (m) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 산화된 LDL의 감소;
- [0068] (n) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 실질적으로 변화하지 않거나, 통계적으로 유의하게 변화하지 않은 공복 혈장 글루코스 (FPG), 또는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 공복 혈장 글루코스 (FPG)의 감소;
- [0069] (o) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 실질적으로 변화하지 않거나, 통계적으로 유의하게 변화하지 않은 헤모글로빈 A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 또는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 또는 적어도 약 50% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 헤모글로빈 A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)의 감소;
- [0070] (p) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 항상성 모델 지수 인슐린 저항성의 감소;
- [0071] (q) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 지단백질 관련 포스포리파제 A2의 감소;
- [0072] (r) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 세포내 부착 분자-1의 감소;
- [0073] (s) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 인터류킨-6의 감소;
- [0074] (t) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 플라스미노겐 활성화제 억제제-1의 감소;
- [0075] (u) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 100% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 고 감도 C-반응성 단백질 (hsCRP)의 감소;
- [0076] (v) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200% 또는 적어도 약 400% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 혈청, 혈장 및/또는 RBC EPA의 증가;
- [0077] (w) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 또는 적어도 약 400% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 혈청 인지질 및/또는 적혈구 막 EPA의 증가;
- [0078] (x) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55% 또는 적어도 약 75% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 혈청 인지질 및/또는 적혈구 DHA, DPA, AA, PA 및/또는

OA 중 하나 이상의 감소 또는 증가; 및/또는

- [0079] (y) 기준선 또는 위약 대조군에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55% 또는 적어도 약 75% (실제 변화% 또는 중간 변화%)의 총 콜레스테롤의 감소.
- [0080] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체 또는 대상체 군에 투여하기 전에 (a) 내지 (y)에 열거된 하나 이상의 마커의 기준선 수준을 측정하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 내지 (y)에 열거된 하나 이상의 마커의 기준선 수준을 결정한 후 대상체에게 본원에 개시된 조성물을 투여하고, 후속적으로 비교를 위해 기준선에서 측정된 하나 이상의 마커에 대해 두번째 측정을 실시하는 것을 포함한다.
- [0081] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물로 예를 들어 약 1 내지 약 200 주, 약 1 내지 약 100 주, 약 1 내지 약 80 주, 약 1 내지 약 50 주, 약 1 내지 약 40 주, 약 1 내지 약 20 주, 약 1 내지 약 15 주, 약 1 내지 약 12 주, 약 1 내지 약 10 주, 약 1 내지 약 5주, 약 1 내지 약 2주 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 치료시, 대상체 또는 대상체 군은 바로 앞에 기재된 (a) 내지 (y)의 결과 중 임의의 2개 이상, 임의의 3개 이상, 임의의 4개 이상, 임의의 5개 이상, 임의의 6개 이상, 임의의 7개 이상, 임의의 8개 이상, 임의의 9개 이상, 임의의 10개 이상, 임의의 11개 이상, 임의의 12개 이상, 임의의 13개 이상, 임의의 14개 이상, 임의의 15개 이상, 임의의 16개 이상, 임의의 17개 이상, 임의의 18개 이상, 임의의 19개 이상, 임의의 20개 이상, 임의의 21개 이상, 임의의 22개 이상, 임의의 23개 이상, 임의의 24개 이상, 또는 모든 26개 이상을 나타낸다.
- [0082] 매개변수 (a) 내지 (y)는 임상적으로 허용되는 임의의 방법론에 따라 측정될 수 있다. 예를 들어, 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, HDL-C 및 공복 혈당은 혈청으로부터 샘플링될 수 있으며, 표준 광도측정 기술을 이용하여 분석가능하다. VLDL-TG, LDL-C 및 VLDL-C는 제조용 초원심분리에 의한 혈청 지단백질 분획화 및 후속적으로 굴절률 측정 또는 분석적 초원심분리 방법론에 의한 정량 분석을 사용하여 산출 또는 측정가능하다. Apo A1, Apo B 및 hsCRP는 혈청으로부터 표준 혼탁측정 기술을 사용하여 측정가능하다. 지단백질 (a)는 혈청으로부터 표준 비탁 면역검정 기술을 사용하여 측정가능하다. LDL 입자 수 및 입자 크기는 핵 자기 공명 (NMR) 분광광도법을 이용하여 측정가능하다. 램네프 지단백질 및 LDL-포스포리파제 A2는 각각 EDTA 혈장 또는 혈청 및 혈청으로부터, 효소적 면역분리 기술을 사용하여 측정가능하다. 산화 LDL, 세포간 부착 분자-1 및 인터류킨-2의 수준은 혈청으로부터 표준 효소 면역검정 기술을 사용하여 결정가능하다. 이들 기술은 표준 교재, 예를 들어 문헌 [Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6<sup>th</sup> Ed. (Burtis, Ashwood and Bortor Eds.), WB Saunders Company]에 상세히 기재되어 있다.
- [0083] 한 실시양태에서, 대상체는 혈액 샘플 수집 전 12시간 이하 동안, 예를 들어 약 10시간 동안 단식된다.
- [0084] 다른 실시양태에서, 치료되는 대상체는 LDL, 총, 및 HDL 콜레스테롤 (mg/dL)의 성인 치료 패널 (ATP) III 분류의 최고 위험 카테고리 (예를 들어, CHD 또는 CHD 위험 등가물 (10-년 위험도 >20%))에 있다. 다른 실시양태에서, 대상체는 ATP III 다중 (2+) 위험 인자 카테고리에 있다.
- [0085] 한 실시양태에서, 본 발명은 LDL, 총, 및 HDL 콜레스테롤 (mg/dL)의 성인 치료 패널 (ATP) III 분류의 최고 위험 카테고리 (예를 들어, CHD 또는 CHD 위험 등가물 (10-년 위험도 >20%))에 있는 대상체에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 대상체는 ATP III 다중 (2+) 위험 인자 카테고리에 있다. 다른 실시양태에서, 방법은 대상체에게 초순수 E-EPA를 투여하기 전에 ATP III 다중 (2+) 위험 인자 카테고리에 있는 대상체를 확인하는 단계를 포함한다.
- [0086] 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 하나 이상의 조성물을 원발성 고콜레스테롤혈증 및/또는 혼합형 이상지혈증 (프레드릭슨 제IIa형 및 제IIb형)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 원발성 고콜레스테롤혈증 및/또는 혼합형 이상지혈증 (프레드릭슨 제IIa형 및 제IIb형)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 관련 실시양태에서, 본 발명은, 스타틴 또는 니아신 연장 방출 단일요법의 치료 부적절한 것으로 고려되는 경우 (프레드릭슨 제IV형 고지혈증) 대상체 또는 대상체들에서 트리글리세리드 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0087] 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 하나 이상의 조성물을 심근경색의 이력이 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 재발성 비치명적 심근경색을 치료하거나 그의 위험을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0088] 다른 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 개시된 하나 이상의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 아테롬성동맥경화성 질환의 진행을 더디게 하거나 상기 질환의 퇴행을 촉진시키는 것을 필요로 하

는 환자에서 아테롬성동맥경화성 질환의 진행을 더디게 하거나 상기 질환의 퇴행을 촉진시키는 방법을 제공한다.

[0089] 다른 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 개시된 하나 이상의 조성물을 매우 높은 혈청 트리글리세리드 수준 (예를 들어, 제IV형 및 제V형 고지혈증)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 매우 높은 혈청 트리글리세리드 수준 (예를 들어, 제IV형 및 제V형 고지혈증)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0090] 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 약 1 mg 내지 약 10,000 mg, 약 25 내지 약 5000 mg, 약 50 내지 약 3000 mg, 약 75 mg 내지 약 2500 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg, 약 900 mg, 약 925 mg, 약 950 mg, 약 975 mg, 약 1000 mg, 약 1025 mg, 약 1050 mg, 약 1075 mg, 약 1100 mg, 약 1025 mg, 약 1050 mg, 약 1075 mg, 약 1200 mg, 약 1225 mg, 약 1250 mg, 약 1275 mg, 약 1300 mg, 약 1325 mg, 약 1350 mg, 약 1375 mg, 약 1400 mg, 약 1425 mg, 약 1450 mg, 약 1475 mg, 약 1500 mg, 약 1525 mg, 약 1550 mg, 약 1575 mg, 약 1600 mg, 약 1625 mg, 약 1650 mg, 약 1675 mg, 약 1700 mg, 약 1725 mg, 약 1750 mg, 약 1775 mg, 약 1800 mg, 약 1825 mg, 약 1850 mg, 약 1875 mg, 약 1900 mg, 약 1925 mg, 약 1950 mg, 약 1975 mg, 약 2000 mg, 약 2025 mg, 약 2050 mg, 약 2075 mg, 약 2100 mg, 약 2125 mg, 약 2150 mg, 약 2175 mg, 약 2200 mg, 약 2225 mg, 약 2250 mg, 약 2275 mg, 약 2300 mg, 약 2325 mg, 약 2350 mg, 약 2375 mg, 약 2400 mg, 약 2425 mg, 약 2450 mg, 약 2475 mg 또는 약 2500 mg의 EPA의 일일 용량을 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다.

[0091] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법은 전통적인 서구식 식사를 소비하는 대상체(들)의 치료에 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체를 서구식 식사 소비자 또는 현명한 (prudent) 식사 소비자로 확인한 후, 대상체가 서구식 식사 소비자로 여겨지는 경우 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 본원에서의 용어 "서구식 식사"는 일반적으로 총 칼로리에 대한 백분율로서, 약 45% 내지 약 50% 탄수화물, 약 35% 내지 약 40% 지방, 및 약 10% 내지 약 15% 단백질로 이루어진 전형적 식사를 나타낸다. 서구식 식사는 별법적으로 또는 부가적으로 적색 및 가공 육류, 단 음식, 정곡류, 및 디저트류에 대한 비교적 높은 섭취율, 예를 들어 총 칼로리의 50% 초과, 60% 초과 또는 이보다 많거나 또는 70%가 상기 공급원에서 오는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0092] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법은 하루에 (실제 또는 평균) 약 150 g 미만, 약 125 g 미만, 약 100 g 미만, 약 75 g 미만, 약 50 g 미만, 약 45 g 미만, 약 40 g 미만, 약 35 g 미만, 약 30 g 미만, 약 25 g 미만, 약 20 g 미만 또는 약 15 g 미만의 어류를 소비하는 대상체(들)의 치료에 사용된다.

[0093] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법은 식사 공급으로부터 하루에 (실제 또는 평균) 약 10 g 미만, 약 9 g 미만, 약 8 g 미만, 약 7 g 미만, 약 6 g 미만, 약 5 g 미만, 약 4 g 미만, 약 3 g 미만, 약 2 g 미만의 오메가-3 지방산을 소비하는 대상체(들)의 치료에 사용된다.

[0094] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법은 식사 공급으로부터 하루에 (실제 또는 평균) 약 2.5 g 미만, 약 2 g 미만, 약 1.5 g 미만, 약 1 g 미만, 약 0.5 g 미만, 약 0.25 g 미만 또는 약 0.2 g 미만의 EPA 및 DHA (합함)를 소비하는 대상체(들)의 치료에 사용된다.

[0095] 한 실시양태에서, 본 발명의 다양한 실시양태에 유용한 조성물은 활성 성분으로서 다중불포화 지방산을 포함한다. 다른 실시양태에서, 이러한 조성물은 활성 성분으로서 EPA를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "EPA"는 에이코사펜타엔산 (예를 들어, 에이코사-5,8,11,14,17-펜타엔산) 및/또는 그의 제약상 허용되는 에스테르, 유도체, 접합체 또는 염, 또는 이들 중 임의의 것의 혼합물을 나타낸다.

[0096] 한 실시양태에서, EPA는 모든-시스 에이코사-5,8,11,14,17-펜타엔산을 포함한다. 다른 실시양태에서, EPA는 에이코사펜타엔산 에스테르의 형태이다. 다른 실시양태에서, EPA는 EPA의 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬 에스테르를 포함한다. 다른 실시양태에서, EPA는 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르, 에이코사펜타엔산 메틸 에스테르, 에이코사펜타엔산 프로필 에스테르, 또는 에이코사펜타엔산 부틸 에스테르를 포함한다. 다른 실시양태에서, EPA는 모든-시스 에이코사-5,8,11,14,17-펜타엔산 에틸 에스테르를 포함한다.

[0097] 또 다른 실시양태에서, EPA는 에틸-EPA, 리튬 EPA, 모노, 디- 또는 트리글리세리드 EPA 또는 EPA의 임의의 다른

에스테르 또는 염, 또는 EPA의 유리 산 형태를 포함한다. EPA는 또한, 그의 산화 속도를 늦추지만 그외의 경우 그의 생물학적 작용을 임의의 실질적인 정도로 변경하지 않는 2-치환된 유도체 또는 다른 유도체의 형태일 수 있다.

[0098] 본 문맥에서 용어 "제약상 허용되는"은 해당 물질이 대상체에게 허용되지 않는 독성을 생성하지 않거나 조성물의 다른 성분과 상호작용하지 않음을 의미한다.

[0099] 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 조성물에 존재하는 EPA는 초순수 EPA를 포함한다. EPA와 관련하여 본원에 사용된 용어 "초순수"는 적어도 96 중량%의 EPA를 포함하는 조성물을 나타낸다 (용어 "EPA"는 본원에 정의 및 예시된 바와 같다). 초순수 EPA는 보다 더 높은 순도의 EPA, 예를 들어 적어도 97 중량%의 EPA, 적어도 98 중량%의 EPA 또는 적어도 99 중량%의 EPA를 포함할 수 있으며, 여기서 EPA는 본원에 열거된 임의의 형태의 EPA이다. 초순수 EPA는 본원에 제공된 EPA의 임의의 기재에 의해 더 정의될 수 있다 (예를 들어, 불순물 프로파일).

[0100] 일부 실시양태에서, EPA는 조성물 중에 약 50 mg 내지 약 5000 mg, 약 75 mg 내지 약 2500 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg, 약 900 mg, 약 925 mg, 약 950 mg, 약 975 mg, 약 1000 mg, 약 1025 mg, 약 1050 mg, 약 1075 mg, 약 1100 mg, 약 1025 mg, 약 1050 mg, 약 1075 mg, 약 1200 mg, 약 1225 mg, 약 1250 mg, 약 1275 mg, 약 1300 mg, 약 1325 mg, 약 1350 mg, 약 1375 mg, 약 1400 mg, 약 1425 mg, 약 1450 mg, 약 1475 mg, 약 1500 mg, 약 1525 mg, 약 1550 mg, 약 1575 mg, 약 1600 mg, 약 1625 mg, 약 1650 mg, 약 1675 mg, 약 1700 mg, 약 1725 mg, 약 1750 mg, 약 1775 mg, 약 1800 mg, 약 1825 mg, 약 1850 mg, 약 1875 mg, 약 1900 mg, 약 1925 mg, 약 1950 mg, 약 1975 mg, 약 2000 mg, 약 2025 mg, 약 2050 mg, 약 2075 mg, 약 2100 mg, 약 2125 mg, 약 2150 mg, 약 2175 mg, 약 2200 mg, 약 2225 mg, 약 2250 mg, 약 2275 mg, 약 2300 mg, 약 2325 mg, 약 2350 mg, 약 2375 mg, 약 2400 mg, 약 2425 mg, 약 2450 mg, 약 2475 mg, 또는 약 2500 mg의 양으로 존재한다.

[0101] 다양한 실시양태에서, 하나 이상의 항산화제는 EPA (예를 들어, E-EPA 또는 초순수 E-EPA)로 존재할 수 있다. 적합한 항산화제의 비제한적인 예에는 토코페롤, 레시틴, 시트르산 및/또는 아스코르브산이 포함된다. 하나 이상의 항산화제는 경우에 따라 전형적으로 EPA에서 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%, 또는 약 0.025 중량% 내지 약 0.05 중량%의 양으로 존재한다.

[0102] 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 총 지방산의 약 10 중량% 이하, 약 9 중량% 이하, 약 8 중량% 이하, 약 7 중량% 이하, 약 6 중량% 이하, 약 5 중량% 이하, 약 4 중량% 이하, 약 3 중량% 이하, 약 2 중량% 이하, 약 1 중량% 이하, 또는 약 0.5 중량% 이하의 도코사헥사엔산 또는 그의 유도체, 예컨대 E-DHA (존재하는 경우)를 함유한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 도코사헥사엔산 또는 그의 유도체, 예컨대 E-DHA를 실질적으로 함유하지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 도코사헥사엔산 또는 E-DHA를 함유하지 않는다.

[0103] 다른 실시양태에서, EPA는 본 발명에 따라 유용한 조성물에 존재하는 모든 지방산의 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량%, 또는 100 중량%를 나타낸다.

[0104] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 총 조성물 또는 총 지방산 함량의 30 중량% 미만, 20 중량% 미만, 10 중량% 미만, 9 중량% 미만, 8 중량% 미만, 7 중량% 미만, 6 중량% 미만, 5 중량% 미만, 4 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만, 0.5 중량% 미만, 또는 0.25 중량% 미만의 EPA 이외의 임의의 지방산 또는 그의 유도체를 함유한다. "EPA 이외의 지방산"의 예시적 예에는 리놀렌산 (LA) 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-리놀렌산, 아라키돈산 (AA) 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-AA, 도코사헥사엔산 (DHA) 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DHA, 알파-리놀렌산 (ALA) 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-ALA, 스테아라돈산 (STA) 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-SA, 에이코사트리엔산 (ETA) 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-ETA 및/또는 도코사펜타엔산 (DPA) 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DPA가 포함된다.

[0105] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 하기 특징 중 하나 이상을 갖는다: (a) 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르가 조성물에 존재하는 총 지방산의 적어도 96 중량%, 적어도 97 중량% 또는 적어도 98 중량%를 나타내고/

거나; (b) 조성물이 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르 이외의 총 지방산을 4 중량% 이하, 3 중량% 이하 또는 2 중량% 이하로 함유하고/거나; (c) 조성물이 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르 이외의 임의의 개별 지방산을 0.6%, 0.5%, 0.4% 또는 0.3% 이하로 함유하고/거나; (d) 조성물이 약 1 내지 약 2, 약 1.2 내지 약 1.8, 또는 약 1.4 내지 약 1.5의 굴절률 (20℃)을 갖고/거나; (e) 조성물이 약 0.8 내지 약 1.0, 약 0.85 내지 약 0.95, 또는 약 0.9 내지 약 0.92의 비중 (20℃)을 갖고/거나; (f) 조성물이 20 ppm, 15 ppm 또는 10 ppm 이하의 중금속을 함유하고/거나, (g) 조성물이 5 ppm, 4 ppm, 3 ppm 또는 2 ppm 이하의 비소를 함유하고/거나, (h) 조성물이 5, 4, 3 또는 2 Meq/kg 이하의 과산화물가를 가짐.

[0106] 다른 실시양태에서, 본 발명에 따라 유용한 조성물은 적어도 95 중량%의 에틸 에이코사펜타에노에이트 (EPA-E), 약 0.2 중량% 내지 약 0.5 중량%의 에틸 옥타데카테트라에노에이트 (ODTA-E), 약 0.05 중량% 내지 약 0.25 중량%의 에틸 노나에카펜타에노에이트 (NDPA-E), 약 0.2 중량% 내지 약 0.45 중량%의 에틸 아라키도네이트 (AA-E), 약 0.3 중량% 내지 약 0.5 중량%의 에틸 에이코사테트라에노에이트 (ETA-E), 및 약 0.05% 내지 약 0.32%의 에틸 헥사이코사펜타에노에이트 (HPA-E)를 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진다. 다른 실시양태에서, 조성물은 캡슐 쉘에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 캡슐 쉘은 화학적으로 개질된 젤라틴을 함유하지 않는다.

[0107] 다른 실시양태에서, 본 발명에 따라 유용한 조성물은 적어도 95 중량%, 96 중량% 또는 97 중량%의 에틸 에이코사펜타에노에이트, 약 0.2 중량% 내지 약 0.5 중량%의 에틸 옥타데카테트라에노에이트, 약 0.05 중량% 내지 약 0.25 중량%의 에틸 노나에카펜타에노에이트, 약 0.2 중량% 내지 약 0.45 중량%의 에틸 아라키도네이트, 약 0.3 중량% 내지 약 0.5 중량%의 에틸 에이코사테트라에노에이트, 및 약 0.05 중량% 내지 약 0.32 중량%의 에틸 헥사이코사펜타에노에이트를 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진다. 임의로, 조성물은 약 0.06 중량%, 약 0.05 중량%, 또는 약 0.04 중량% 이하의 DHA 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DHA를 함유한다. 한 실시양태에서, 조성물은 DHA 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DHA 양을 실질적으로 함유하지 않거나 또는 함유하지 않는다. 조성물은 또한 임의로 하나 이상의 항산화제 (예를 들어, 토코페롤)를 약 0.5% 이하 또는 0.05% 이하의 양으로 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 0.4 중량%, 예를 들어 약 0.2 중량%의 토코페롤을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약 500 mg 내지 약 1 g의 조성물이 캡슐 쉘에 제공된다. 다른 실시양태에서, 캡슐 쉘은 화학적으로 개질된 젤라틴을 함유하지 않는다.

[0108] 다른 실시양태에서, 본 발명에 따라 유용한 조성물은 적어도 96 중량%의 에틸 에이코사펜타에노에이트, 약 0.22 중량% 내지 약 0.4 중량%의 에틸 옥타데카테트라에노에이트, 약 0.075 중량% 내지 약 0.20 중량%의 에틸 노나에카펜타에노에이트, 약 0.25 중량% 내지 약 0.40 중량%의 에틸 아라키도네이트, 약 0.3 중량% 내지 약 0.4 중량%의 에틸 에이코사테트라에노에이트 및 약 0.075 중량% 내지 약 0.25 중량%의 에틸 헥사이코사펜타에노에이트를 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진다. 임의로, 조성물은 약 0.06 중량%, 약 0.05 중량%, 또는 약 0.04 중량% 이하의 DHA 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DHA를 함유한다. 한 실시양태에서, 조성물은 DHA 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DHA 양을 실질적으로 함유하지 않거나 또는 함유하지 않는다. 조성물은 또한 임의로 하나 이상의 항산화제 (예를 들어, 토코페롤)를 약 0.5% 이하 또는 0.05% 이하의 양으로 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 0.4 중량%, 예를 들어 약 0.2 중량%의 토코페롤을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 캡슐 쉘에 약 500 mg 내지 약 1 g의 상기 조성물을 포함하는 투여 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 투여 형태는 겔- 또는 액체-함유 캡슐이며 시트 하나 당 약 1 내지 약 20개의 캡슐의 발포팩으로 포장된다.

[0109] 다른 실시양태에서, 본 발명에 따라 유용한 조성물은 적어도 96 중량%, 97 중량% 또는 98 중량%의 에틸 에이코사펜타에노에이트, 약 0.25 중량% 내지 약 0.38 중량%의 에틸 옥타데카테트라에노에이트, 약 0.10 중량% 내지 약 0.15 중량%의 에틸 노나에카펜타에노에이트, 약 0.25 중량% 내지 약 0.35 중량%의 에틸 아라키도네이트, 약 0.31 중량% 내지 약 0.38 중량%의 에틸 에이코사테트라에노에이트, 및 약 0.08 중량% 내지 약 0.20 중량%의 에틸 헥사이코사펜타에노에이트를 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진다. 임의로, 조성물은 약 0.06 중량%, 약 0.05 중량%, 또는 약 0.04 중량% 이하의 DHA 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DHA를 함유한다. 한 실시양태에서, 조성물은 DHA 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DHA 양을 실질적으로 함유하지 않거나 또는 함유하지 않는다. 조성물은 또한 임의로 하나 이상의 항산화제 (예를 들어, 토코페롤)를 약 0.5% 이하 또는 0.05% 이하의 양으로 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 0.4 중량%, 예를 들어 약 0.2 중량%의 토코페롤을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 캡슐 쉘에 약 500 mg 내지 약 1 g의 상기 조성물을 포함하는 투여 형태를 제공한다. 다른 실시양태에서, 캡슐 쉘은 화학적으

로 개질된 젤라틴을 함유하지 않는다.

- [0110] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 하루에 한 번 또는 두 번 대상체에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 약 1 g을 각각 함유하는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 캡슐이 대상체에게 매일 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 약 1 g을 각각 함유하는 1개 또는 2개의 캡슐이 대상체에게 오전에, 예를 들어 약 오전 5시에서 약 오전 11시 사이에 투여되고, 본원에 기재된 조성물 약 1 g을 각각 함유하는 1개 또는 2개의 캡슐이 대상체에게 저녁에, 예를 들어 약 오후 5시에서 약 오후 11시 사이에 투여된다.
- [0111] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체는 피브레이트 또는 니트레이트 요법을 받지 않는다.
- [0112] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 유용한 조성물은 경구 전달가능하다. 본원에서 용어 "경구 전달가능한" 또는 "경구 투여"는, 치료제 또는 그의 조성물 (이는 이것이 삼켜지는지 여부에 상관 없이 대상체의 입에 위치함)의 대상체로의 임의의 전달 형태를 포함한다. 따라서, "경구 투여"는 구강 및 설하 투여 뿐만 아니라 식도 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 조성물은 캡슐, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐에 존재한다.
- [0113] 본 발명에 따라 사용하기 위한 조성물은 하나 이상의 투여 단위로 제제화될 수 있다. 본원에서 용어 "용량 단위" 및 "투여 단위"는, 단일 투여로 치료 효과를 제공하기에 적합한 양의 치료제를 함유하는 제약 조성물의 일부를 나타낸다. 이러한 투여 단위는 하루에 1회 내지 여러 회 (즉, 1 내지 약 10회, 1 내지 8회, 1 내지 6회, 1 내지 4회, 또는 1 내지 2회), 또는 치료 반응을 도출하기 위해 필요한 만큼의 여러 횟수로 투여될 수 있다.
- [0114] 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 500 mg/dl 내지 약 1500 mg/dl의 공복 기준선 트리글리세리드 수준을 갖는 대상체를 제공하고, 대상체에게 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 중등 내지 중증 고트리글리세리드혈증 치료를 필요로 하는 대상체에서 중등 내지 중증 고트리글리세리드혈증을 치료하기 위한 본원에 기재된 임의의 조성물의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 조성물은 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르 약 1 g 내지 약 4 g을 포함하며, 상기 조성물은 도코사헥사엔산을 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0115] 실시예
- [0116] 실시예 1: 초순수 EPA의 안전성 및 효능
- [0117] 스타틴 요법에도 불구하고 공복 트리글리세리드 수준  $\geq 200$  mg/dl 및  $< 500$  mg/dl을 갖는 환자에서  $> 96\%$  E-EPA의 효능 및 안전성을 평가하기 위해 다중-중심, 위약-대조, 무작위 추출, 이중-맹검, 12-주 연구를 수행하였다 (두 자격제한 엔트리 값의 평균은  $\geq 185$  mg/dl일 필요가 있고, 값 중 적어도 하나는  $\geq 200$  mg/dl일 필요가 있음). 연구의 일차적인 목적은 스타틴 요법에 대한 LDL-C 목적을 위한 치료에도 불구하고 심혈관 질환에 대한 높은 위험도 및 공복 TG 수준  $\geq 200$  mg/dL 및  $< 500$  mg/dL을 갖는 환자에서 공복 TG 수준을 저하시키는데 있어, 위약에 비해  $> 96\%$  E-EPA 일일 2 g 및 일일 4 g의 효능을 결정하는 것이다.
- [0118] 본 연구의 부차적인 목적은 하기와 같다:
- [0119] 1.  $> 96\%$  E-EPA 일일 2 g 및 일일 4 g의 안전성 및 허용성을 결정하는 것;
- [0120] 2. 총 콜레스테롤 (TC), 비-고밀도 지단백질 콜레스테롤 (비-HDL-C), 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C), 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (HDL-C), 및 매우 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (VHDL-C)을 포함하는 지질 및 아포지단백질 프로파일에 대한  $> 96\%$  E-EPA의 효과를 결정하는 것;
- [0121] 3. 기준선으로부터 주 12까지 지단백질 관련 포스포리파제  $A_2$  (Lp-PLA $_2$ )에 대한  $> 96\%$  E-EPA의 효과를 결정하는 것;
- [0122] 4. 저밀도 지단백질 (LDL) 입자 수 및 크기에 대한  $> 96\%$  E-EPA의 효과를 결정하는 것;
- [0123] 5. 산화된 LDL에 대한  $> 96\%$  E-EPA의 효과를 결정하는 것;
- [0124] 6. 공복 혈장 글루코스 (FPG) 및 헤모글로빈 A $_{1c}$  (HbA $_{1c}$ )에 대한  $> 96\%$  E-EPA의 효과를 결정하는 것;
- [0125] 7. 인슐린 저항성에 대한  $> 96\%$  E-EPA의 효과를 결정하는 것;
- [0126] 8. 고 감도 C-반응성 단백질 (hsCRP)에 대한  $> 96\%$  E-EPA의 효과를 결정하는 것;
- [0127] 9. 지방산의 적혈구 막 및 혈장 인지질로의 혼입에 대한  $> 96\%$  E-EPA 일일 2 g 및 일일 4 g의 효과를 결정하는 것;

- [0128] 10. 기준선 공복 TG 수준과 공복 TG 수준의 감소 사이의 관계를 연구하는 것; 및
- [0129] 11. 혈장 및 적혈구 막에서의 지방산 농도의 변화와 공복 TG 수준의 감소 사이의 관계를 연구하는 것.
- [0130] 이 연구를 위한 집단은 체질량 지수  $\leq 45 \text{ kg/m}^2$  및 200 mg/dl 이상 및 500 mg/dl 미만의 공복 TG 수준을 갖고 안정한 용량의 스타틴 요법 (에제티미브의 존재 또는 부재하에)을 받은 >18세 연령의 남성 및 여성이다. 스타틴은 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴이어야 한다. 스타틴의 용량은 무작위 추출을 위한 LDL-C/TG 기준선 자격제한 측정 이전  $\geq 4$ 주 동안 안정해야 한다. 스타틴 용량은 환자가 LDL-C/TG 기준선 자격제한 측정에서 이들의 LDL-C 목적에 있도록 최적화될 것이다. 동일한 용량에서 동일한 스타틴은 연구 종료시점까지 계속될 것이다.
- [0131] 임의의 추가의 비-스타틴, 지질-변경 의약 (니아신  $>200 \text{ mg/일}$ , 피브레이트, 어유, 오메가-3 지방산을 함유하는 다른 생성물, 또는 잠재적 지질-변경 효과를 갖는 다른 허브 생성물 또는 식사 보충물)을 단독으로 또는 스타틴 요법 (에제티미브의 존재 또는 부재하에)과 함께 투여한 환자는 스크리닝에서 비-스타틴, 지질-변경 요법을 안전하게 중단시킬 수 있어야 한다.
- [0132] CVD에 대한 위험도가 높은 환자, 즉 국립 콜레스테롤 교육 프로그램 (NCEP) 성인 치료 패널 III (ATP III) 가이드라인에 규정된 바와 같은 정의된 임상 관상동맥 심장 질환 (CHD) 또는 임상 CHD 위험 등가물 (10-년 위험도  $>20\%$ )을 갖는 환자는 이 연구에 참여할 수 있다. 이들은 임의의 하기 기준을 갖는 환자를 포함한다: (1) 공지된 CVD, 임상적 관상동맥 심장 질환 (CHD), 경후성 경동맥 질환 (CAD), 말초 동맥 질환 (PAD) 또는 복부 대동맥류; 또는 (2) 진성 당뇨병 (제1형 또는 제2형).
- [0133] 대략 648명의 환자는 미국에서 대략 80개 센터에서 무작위 추출될 것이다. 연구는 2가지 연구 기간으로 이루어진 18- 내지 20-주, 3상, 다중-중심 연구일 것이다: (1) 식사 및 생활방식 안정화, 비-스타틴 지질-변경 치료 위시아웃, 및 LDL-C 및 TG 자격제한 기간을 포함하는 6- 내지 8-주 스크리닝 기간 및 (2) 12-주, 이중-맹검, 무작위 추출, 위약-대조 처치 기간.
- [0134] 스크리닝 기간 및 이중-맹검 치료 기간 동안, 모든 방문은 계획된 시간의  $\pm 3$ 일 이내에 있을 것이다. 모든 환자는 이들이 연구에 참여하는 전반에 걸쳐 스크리닝에서 복용하는 것과 동일한 용량에서 스타틴 생성물 (에제티미브의 존재 또는 부재하에)을 계속 복용할 것이다.
- [0135] 6- 내지 8-주 스크리닝 기간은 식사 및 생활방식 안정화, 비-스타틴 지질-변경 치료 위시아웃, 및 LDL-C 및 TG 자격제한 기간을 포함한다. 스크리닝 방문 (방문 1)은 모든 환자에서 다음과 같이 무작위 추출 전에 6주 (스크리닝에서 안정한 스타틴 요법 [에제티미브의 존재 또는 부재하에]을 받은 환자의 경우) 또는 8주 (스크리닝에서 이들의 현재 비-스타틴 지질-변경 요법의 위시아웃을 필요로 하게 될 환자의 경우)에서 일어날 것이다:
- [0136] ● 위시아웃을 필요로 하지 않은 환자: 스크리닝 방문은 방문 1 (주 -6)에서 일어날 것이다. 부합하는 환자는 4-주 식사 및 생활방식 안정화 기간에 들어갈 것이다. 스크리닝 방문에서, 모든 환자는 국립 콜레스테롤 교육 프로그램 (NCEP) 치료적 생활방식 변화 (TLC) 식사의 중요성과 관련된 상담을 받게 될 것이며, 어떻게 그 식사를 따르는지에 대한 기본 지침을 받게 될 것이다.
- [0137] ● 위시아웃을 필요로 할 환자: 검사 방문은 방문 1 (주-8)에서 일어날 것이다. 부합하는 환자는 스크리닝 방문에서 6-주 위시아웃 기간 (즉, 제1 LDL-C/TG 자격제한 방문 전에 6주 위시아웃)을 시작할 것이다. 환자는 NCEP TLC 식사와 관련된 상담을 받게 될 것이며, 어떻게 그 식사를 따르는지에 대한 기본 지침을 받게 될 것이다. 현장 직원이 스크리닝 실험실 시험 결과에 기초하여 참가할 자격이 없는 환자에게 연락하여 그의 이전 지질-변경 의약을 재개하도록 지시할 것이다.
- [0138] 4-주 식사 및 생활방식 안정화 기간 또는 6-주 식사 및 안정화 및 위시아웃 기간의 종료시점에서, 부합하는 환자는 2-주 LDL-C 및 TG 자격제한 기간에 들어갈 것이고, 방문 2 (주 -2) 및 방문 3 (주 -1)에서 측정된 이들의 공복 LDL-C 및 TG 수준을 가질 것이다. 부합하는 환자는 12-주 이중-맹검 치료 기간에 들어가기 위해 평균 공복 LDL-C 수준  $\geq 40 \text{ mg/dL}$  및  $<100 \text{ mg/dL}$  및 평균 공복 TG 수준  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  및  $<500 \text{ mg/dL}$ 을 가져야 한다. 자격제한을 위한 LDL-C 및 TG 수준은 방문 2 (주 -2) 및 방문 3 (주 -1) 값의 평균 (산술 평균)을 기반으로 할 것이다. 방문 2 및 방문 3으로부터의 환자의 평균 LDL-C 및/또는 TG 수준이 연구로의 참가에 필요한 범위 밖에 있다면, 추가의 공복 지질 프로파일이 방문 3.1에서 1주 후에 수집될 수 있다. 제3 샘플이 방문 3.1에서 수집된다면, 연구로의 참가는 방문 3 및 방문 3.1로부터의 값의 평균 (산술 평균)을 기반으로 할 것이다.
- [0139] 공복 LDL-C 및 TG 값의 자격제한 확인 후, 부합하는 환자는 12-주, 무작위 추출, 이중-맹검 치료 기간에 들어갈

것이다. 방문 4 (주 0)에서, 환자는 하기 처치군 중 하나에 무작위로 배정될 것이다:

- [0140] ● >96% E-EPA 일일 2 g,
- [0141] ● >96% E-EPA 일일 4 g, 또는
- [0142] ● 위약.
- [0143] 처치군 당 대략 216명의 환자가 이 연구에 무작위 추출될 것이다. 계층화는 스타틴 (아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴)의 유형, 당뇨병의 존재 및 성별에 의한 것일 것이다.
- [0144] 이중-맹검 치료 기간 동안, 환자는 방문 5 (주 4), 방문 6 (주 11), 및 방문 7 (주 12)에서 효능 및 안전성 평가를 위해 현장으로 돌아갈 것이다.
- [0145] 부합하는 환자는 방문 4 (주 0)에서 무작위적으로 배정되어 >96% E-EPA 일일 2 g, >96% E-EPA 일일 4 g, 또는 위약을 경구 복용할 것이다.
- [0146] >96% E-EPA가 1 g 액체-충전, 직사각형, 젤라틴 캡슐에 제공된다. 매칭 위약 캡슐은 묽은 액체 파라핀으로 채워지고, 0 g의 >96% E-EPA를 함유한다. >96% E-EPA 캡슐은 음식과 함께 (즉, 식사와 함께 또는 식사의 종료 시점에서) 복용해야 한다.
- [0147] 이중-맹검 치료 기간 동안, 환자는 오전에 2개의 캡슐 (>96% E-EPA 또는 매칭 위약) 및 저녁에 2개의 캡슐 (하루에 총 4개의 캡슐)을 복용할 것이다.
- [0148] ● >96% E-EPA 2 g/일 처치군의 환자는 오전 및 저녁에 1개의 >96% E-EPA 1 g 캡슐 및 1개의 매칭 위약 캡슐을 복용할 것이다.
- [0149] ● >96% E-EPA 4 g/일 처치군의 환자는 오전 및 저녁에 2개의 >96% E-EPA 1 g 캡슐을 복용할 것이다.
- [0150] 위약군의 환자는 2개의 매칭 위약 캡슐을 오전 및 저녁에 복용할 것이다.
- [0151] 이중-맹검 치료 기간 동안 일차적인 효능 변수는 기준선으로부터 주 12 종료시점까지 TG의 변화율(%)이다. 이중-맹검 치료 기간 동안 부차적인 효능 변수는 하기를 포함한다:
- [0152] ● 기준선으로부터 주 12 종료시점까지 총 콜레스테롤 (TC), 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (HDL-C), LDL-C, 계산된 비-HDL-C, 및 매우 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (VLDL-C)의 변화율(%);
- [0153] ● 기준선으로부터 주 12까지 매우 저밀도 지단백질 TG의 변화율(%);
- [0154] ● 기준선으로부터 주 12까지 아포지단백질 A-I (apo A-I), 아포지단백질 B (apo B), 및 apo A-I/apo B 비율의 변화율(%);
- [0155] ● 기준선으로부터 주 12까지 지단백질 (a)의 변화율(%);
- [0156] ● 기준선으로부터 주 12까지 핵 자기 공명에 의해 측정된 LDL 입자 수 및 크기의 변화율(%);
- [0157] ● 기준선으로부터 주 12까지 렘넌트-유사 입자 콜레스테롤의 변화율(%);
- [0158] ● 기준선으로부터 주 12까지 산화된 LDL의 변화율(%);
- [0159] ● 기준선으로부터 주 12까지 FPG 및 HbA<sub>1c</sub>의 변화;
- [0160] ● 기준선으로부터 주 12까지 항상성 모델 지수 인슐린 저항성에 의해 평가된 인슐린 저항성의 변화;
- [0161] ● 기준선으로부터 주 12까지 지단백질 관련 포스포리파제 A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>)의 변화율(%);
- [0162] ● 기준선으로부터 주 12까지 세포내 부착 분자-1의 변화;
- [0163] ● 기준선으로부터 주 12까지 인터류킨-2의 변화;
- [0164] ● 기준선으로부터 주 12까지 플라즈미노겐 활성화제 억제제-1의 변화. 주: 이 파라미터는 오직 적절한 저장 조건을 갖는 현장에서 수집될 것이다;
- [0165] ● 기준선으로부터 주 12까지 hsCRP의 변화; 및
- [0166] ● 기준선으로부터 주 12까지 EPA, 도코사헨타엔산 (DPA), 도코사헥사엔산 (DHA), 아라키돈산 (AA), 디호모- $\gamma$ -

리놀렌산 (DGLA)을 포함하는 지방산의 혈장 농도 및 적혈구 막 함량, EPA/AA의 비율, 올레산/스테아르산 (OA/SA)의 비율, 및 총 오메가-6 산에 대한 총 오메가-3 산의 비율의 변화.

- [0167] 안전성 측정은 부작용, 임상 실험실 측정(화학, 혈액학, 및 소변검사), 12-리드(lead) 심전도(ECG), 생명 징후, 및 신체검사를 포함할 것이다.
- [0168] TG, TC, HDL-C, LDL-C, 계산된 비-HDL-C, 및 VLDL-C에 대하여, 기준선은 방문 4 (주 0) 및 앞선 지질 자격제한 방문 (방문 3 [주 -1] 또는 일어나는 경우 방문 3.1) 측정의 평균으로 규정될 것이다. 모든 다른 효능 파라미터에 대한 기준선은 방문 4 (주 0) 측정일 것이다.
- [0169] TG, TC, HDL-C, LDL-C, 계산된 비-HDL-C, 및 VLDL-C에 대하여, 주 12 종료시점은 방문 6 (주 11) 및 방문 7 (주 12) 측정의 평균으로 규정될 것이다.
- [0170] 모든 다른 효능 파라미터에 대한 주 12 종료시점은 방문 7 (주 12) 측정일 것이다.
- [0171] 일차적인 효능 분석은 인수로서 치료 및 공변인으로서 기준선 TG 값으로 공분산의 2-방식 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 수행될 것이다. 각 처치군 및 각 비교에 대한 최소-자승 평균, 표준 오차 및 2-테일드(tailed) 95% 신뢰 구간이 측정될 것이다. 부차적인 효능 변수를 분석하는데 동일한 2-방식 ANCOVA 모델이 사용될 것이다.
- [0172] 일차적인 분석은 치료 의도 집단에 대한 결과의 견고성을 확인하기 위해 각-프로토콜(per-protocol) 집단에 대해 반복될 것이다.
- [0173] LDL-C에서 기준선으로부터의 변화율(%)에 대한 비-하위 시험은 >96% E-EPA 용량과 위약 사이에서 6%의 비-하위 차이 및 0.05의 유의 수준을 사용하여 수행될 것이다.
- [0174] 하기 핵심 부차적인 효능 파라미터의 경우, 처치군은 유형 1 오차율을 제어하기 위해 던넛(Dunnett) 시험을 사용하여 비교될 것이다: TC, LDL-C, HDL-C, 비-HDL-C, VLDL-C, Lp-PLA<sub>2</sub> 및 apo B. 나머지 부차적인 효능 파라미터의 경우, 던넛 시험은 사용되지 않을 것이며, ANCOVA 결과물이 기술적인 것으로 간주될 것이다.
- [0175] 안전성 평가는 주로 부작용의 빈도, 임상 실험 평가, 생명 징후, 및 12-리드 ECG를 기반으로 할 것이다. 일차적인 효능 변수는 기준선으로부터 주 12까지 공복 TG 수준의 변화율(%)이다. 처치군 당 194명의 완료된 환자의 샘플 크기는 >96% E-EPA와 위약 사이에서 기준선으로부터의 공복 TG 수준의 변화율(%)의 15% 차이를 검출하기 위해 90.6% 변별력을 제공할 것이다 (TG 측정에서 45%의 표준 편차 및  $p < 0.05$ 의 유의 수준을 가정함).
- [0176] 공복 LDL-C에 대한 이전의 데이터는 연구 약물과 위약 사이에서 2.2%의 기준선으로부터의 변화율(%)의 차이를 나타낸다 (15%의 표준 편차). 처치군 당 194명의 완료된 환자의 샘플 크기는 6% 차이 이내에서 >96% E-EPA 일일 4 g과 위약 사이에서 LDL-C 반응의 비-하위 ( $p < 0.05$ , 일방적임)를 입증하기 위해 80% 변별력을 제공할 것이다. 무작위 추출로부터 이중-맹검 치료 기간의 완료까지 10% 드롭-아웃 속도를 수용하기 위해, 총 648명의 무작위 추출된 환자가 계획된다 (216명 환자/처치군).
- [0177] 실시예 2: 연령-관련 기억 장애를 갖는 대상체에서 인지 활동의 개선
- [0178] 단일-중심, 6-주, 이중-맹검을 무작위 추출하고, 병행-군, 위약-대조, 용량-범위 파일럿 연구를 수행하여 연령-관련 기억 장애 ("AAMI")에 대해 일반적으로 허용되는 기준에 따라 주관적 및 객관적 기억 장애를 갖는 대상체에서 >96%의 에틸-EPA의 효능, 허용성 및 안전성을 평가하였다. 연구의 일차적인 목적은 AAMI를 갖는 대상체의 인지 활동에 대한, 위약에 비해 >96% 에틸-EPA 일일 1 g, 2 g 및 4 g의 효과를 결정하는 것이다.
- [0179] 이 연구의 부차적인 목적은 하기와 같다:
- [0180] 1. 전산화된 인지 배터리에서 하기 시험에 대한 >96% E-EPA의 효과를 결정하는 것:
- [0181] ● 주의 과제의 연속성;
- [0182] ● 작업 기억 과제의 품질;
- [0183] ● 에피소드 기억 과제의 품질; 및
- [0184] ● 주의 과제의 속도;
- [0185] 2. 일상적인 임상 실험실 시험, 부작용 ("AE") 모니터링 및 생명 징후로부터 >96% E-EPA의 안전성 및 허용성을 결정하는 것; 및

- [0186] 3. 혈장 및 적혈구 막에서 필수 지방산의 측정에 의해 인지 종료시점에 대한 >96% E-EPA의 잠재적 용량-효과 관계를 결정하는 것.
- [0187] 이 연구의 집단은 웨슬러(Wechsler) 기억 스케일의 페어링 연상 학습 ("PAL") 하위세트로부터 13 내지 20의 총 스코어에 의해 결정된 연령-매칭된 장년 집단에 대한 평균의 것보다 적어도 1 표준 편차 아래의 스코어를 갖는 기억 상실, 주관적 및 객관적 인지 장애의 자가-보고 컴플레인, 웨슬러 성인 지능 척도의 어휘력 하위시험에서 적어도 9 (적어도 32의 원 스코어)의 기준 스코어에 의해 결정된 적당한 지적 기능의 증거 및 미니-정신 상태 검사 ("MMSE")에서 24 이상의 스코어에 의해 결정된 치매의 부재를 갖는 50 내지 70세의 남성 및 여성이었다.
- [0188] 잠재적 대상체는 하기 배제 기준을 기반으로 배제된다:
- [0189] ● 연구용 의약 투약 요구사항에 순응할 가능성이 없거나 또는 순응할 수 없음;
- [0190] ● 미니 국제 신경정신 인터뷰(Mini International Neuropsychiatric Interview) ("MINI")/정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 (제4판) 텍스트 수정본 ("TR") 기준에 따라 규정된 주요 우울 장애, 알츠하이머 또는 혈관성 치매의 진단;
- [0191] ● 하기의 과거 또는 현재 병력:
- [0192] ○ 인지 기능에 영향을 미칠 수 있는 신경계 또는 정신 장애;
- [0193] ○ 염증성 위장 질환, 예컨대 크론병 또는 궤양성 결장염;
- [0194] ○ 기저 세포 암종 이외의 암;
- [0195] ○ 12-리드 ECG에 의해 측정된 임상적으로 유의한 심장 이상;
- [0196] ● 연구 조사원의 의견에서 연구에 참여하였을 때 대상체를 위험하게 할 수 있거나 또는 연구에 참여하기 위한 대상체의 능력에 영향을 미칠 수 있는 적절하게 제어되지 않는 임의의 다른 의학적 상태 또는 병발성 질병;
- [0197] ● 스크리닝에서의 임상적으로 유의한 비정상적인 스크리닝 결과 (예를 들어, 혈액학, 생화학) 또는 연구 조사원의 의견에서 연구를 위한 대상체의 적합성에 영향을 미치는, 이 집단에 대해 정상적인 범위를 벗어난 생명 징후;
- [0198] ● 기준선 방문의 4주 이내의 의학적 상태를 위해 처방된 의약에 대한 변화;
- [0199] ● 기준선 방문의 4주 이내 또는 연구 치료 기간 동안 오메가-3 보충;
- [0200] ● 현재 복용 중인 항응고제 또는 325 mg 초과 아스피린의 일일 용량;
- [0201] ● 기준선 방문의 2주 이내 또는 6-주 치료 기간 동안 오피오이드 또는 항히스타민을 함유하는 기침 또는 감기 치료; 및
- [0202] ● 연구 약물 또는 위약의 임의의 성분에 대한 공지된 알레르기.
- [0203] 94명의 대상체를 6개 군 중 하나로 무작위 추출하였다: 일일 1 g E-EPA (n=23), 일일 2 g E-EPA (n=24), 일일 4 g E-EPA (n=24), 일일 1 g 위약 (n=7), 일일 2 g 위약 (n=8), 및 일일 4 g 위약 (n=8). E-EPA는 >96% E-EPA 및 항산화제로서의 0.2% d1- $\alpha$ -토코페롤을 함유하는 500 mg 연질 젤 캡슐로 제공되었다. 위약 캡슐은 467 mg의 액체 파라핀 및 0.2% d1- $\alpha$ -토코페롤을 함유하였다. 91명의 대상체에서 연구를 완료되었다. 2 g E-EPA 군에서 2명의 대상체 및 2 g 위약 군에서 1명의 대상체가 연구를 중단하였다.
- [0204] 연구는 스크리닝 방문, 트레이닝 방문, 및 4회의 연구 방문으로 이루어진다. 스크리닝 방문에서, 대상체 부합성은 인지 시험 (구두 페어링 연상 학습 [PAL] 서브스케일, 어휘력 하위시험, 기억 평가 클리닉 양케이트 [MAC-Q], 미니 정신 상태 평가 [MMSE] 및 MINI [미니 국제 신경정신 인터뷰; 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼, 제4판 (DSM-IV)의 섹션 1 및 2, 및 기분저하증]), 혈액학, 임상 화학 및 12-리드 심전도 (ECG)를 통해 결정되었다. 트레이닝 방문에서, 대상체에게 CDR 전산화 시스템을 어떻게 사용하는지 보여주었다. 대상체는 6주 동안 연구 약물을 복용하고, 제0일, 제14일, 제28일 및 제42일에 대상체에게 CDR 인지 시험 배터리를 적용하였다.
- [0205] 스크리닝에서 인지 시험 및 연구에 대한 적합성을 구두 페어링 연상 1 (웨슬러 기억 스케일), WAIS, MAC-Q, MMSE 및 MINI (DSM-IV 섹션 1 및 2, 및 기분저하증)의 어휘력 하위시험을 이용하여 평가하였다.
- [0206] CDR 전산화 인지 평가 시스템으로부터의 과제의 선택은 방문 2 (트레이닝 방문), 방문 3 (기준선), 방문 4 (제

14일), 방문 5 (제28일) 및 방문 6 (제42일)에 투여되었다. 병행 형태의 시험이 각각의 시험 세션에 제시되었다. 모든 과제는 컴퓨터-제어되고, 정보는 고해상도 모니터 상에 제시되고, 반응은 2개의 버튼 (하나는 "아니오"로 표시하고, 다른 하나는 "예"로 표시함)을 함유하는 반응 모델을 통해 기록하였다. 5개의 CDR 복합 스코어를 1차/2차 결과 변수로 사용하였다. 과제 제목은 다음과 같다:

- [0207] ● 단어 제시
- [0208] ● 즉각적인 단어 상기
- [0209] ● 그림 제시
- [0210] ● 단순 반응 시간
- [0211] ● 숫자 각성
- [0212] ● 선택 반응 시간
- [0213] ● 공간 작업 기억
- [0214] ● 수치 작업 기억
- [0215] ● 지연된 단어 상기
- [0216] ● 단어 인식
- [0217] ● 그림 인식
- [0218] ● 기본 및 기민성의 본드-래더(Bond-Lader) 시각적 유사 스케일
- [0219] ● 컴퓨터 마우스를 사용한, 스크린.
- [0220] 접근법의 일관성을 보장하기 위해, 인지 시험 및 CDR 시험 배터리에 대한 모든 트레이닝을 연구 부위 스태프 및 연구 대상체에게 제공하였다. 각각의 변수의 결과를 CDR에 의해 개발된 기기 인터페이스를 사용하여 자동적으로 기록하였다.
- [0221] 혈액 샘플 (10 mL)을 방문 1 (스크리닝) 및 방문 4, 5 및 6에서 수집하였다. 분석은 MSR 지질 분석 (스코틀랜드 작물 연구 기관(Scottish Crop Research Institute), 영국 던디)에 의해 수행하였다. 스크리닝 샘플은 EFA 측정을 위한 기준선의 역할을 하였다. 혈장, 혈청 및 RBC 현탁액으로부터 지질을 추출하고, 지방산 메틸 에스테르로 전환시키고, 이를 기체 크로마토그래피에 의해 분석하여 샘플 1 그램 당 지방산 마이크로그램 ( $\mu\text{g FA/g}$ ) 및 정상화된 면적 백분율로 지방산 프로파일을 제공하였다.
- [0222] 기준선후 적어도 1회 방문을 갖는 모든 무작위 추출된 대상체는 실제로 받은 치료에 상관없이, 치료 의도 ("ITT") 집단에 포함되었다.
- [0223] 유의한 프로토콜 편차인자를 배제한, 연구가 완료된 모든 무작위 추출된 대상체가 안전성 각-프로토콜 집단으로 규정되었다. 효능 각-프로토콜 집단은 효능 컴플리터(completer)를 기반으로 하였다. 안전성 및 효능 각-프로토콜 집단의 인터셉트는 연구 각-프로토콜 집단을 규정하였다.
- [0224] 적어도 1 용량의 연구 의약을 투여한 모든 무작위 추출된 대상체는 안전성 집단에 포함되었다.
- [0225] ITT 및 연구 각-프로토콜 집단에 대해 별도로 모든 복합 스코어, 주요 및 지지 변수에 대한 요약 통계를 제공하였다. 요약 통계는 조정되지 않은 및 기준선 데이터로부터의 차이 (즉, 제0일에 시간 매칭 선량 평가로부터의 차이)에 대해 수행하였다. 요약 통계는 치료, 일 및 시점에 의해 계산하였다. 요약 통계는 n, 평균, 중간, SD, 평균의 표준 편차 ("SEM"), 최소 및 최대 값을 포함한다.
- [0226] 각각의 주요 변수에 대한 기준선 데이터로부터의 차이는 SAS® PROC MIXED 버전 8.2를 사용하는 공분산 분석 ("ANCOVA")에 의해 평가하였다. 치료, 일, 시점, 주간 치료, 시점에 의한 치료, 주간 시점에 의한 치료에 대한 고정 효과를 피팅하였다. 치료 내의 대상체는 반복된 언급을 이용하여 반복된 효과로 피팅하였다. 화합물 대칭 공분산 구조를 이용하였다. 제0일에 대상체의 시간-매칭 선량 평가를 분석에서 공변량으로 사용하였다.
- [0227] 최소 자승 평균 (LS 평균)을 주간 치료, 시점에 의한 치료 및 시점 상호작용에 의한 주간 치료에 대해 계산하였다. 이 형식적 분석은 ITT 및 연구 PP 집단에 대해 별도로 수행하였다.
- [0228] 안전성 평가는 안전성 집단을 기반으로 하였다. 안전성 및 허용성을 AE, 생명 징후, 12-리드 ECG, 임상 실험실

데이터, 병력 및 및 연구 약물 순응성의 관점에서 평가하였다. 안전성 및 허용성 데이터를 처치군에 의해 제시하였다.

- [0229] RBC 및 혈장 EFA 데이터는 기준선, 제14일, 제28일 및 제42일에 수집하고, 각각의 처치군에 대한 방문에 의해 요약되었다. 기준선으로부터의 변화 및 기준선으로부터의 변화율(%)이 또한 요약되었다. 에틸-EPA 용량 군 및 에틸-EPA 대 위약의 ANCOVA 비교를 수행하였다.
- [0230] 효능 결과
- [0231] ITT 및 연구 PP 분석 집단에 대한 모든 CDR 인지 시험 배터리 분석이 완료되었다.
- [0232] 주의력에 대한 치료 의도 분석의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. 임의의 시점에 적극적 치료와 위약 사이에 어떠한 LS 평균 차이도 없었다.
- [0233] 기여 하위과제 단순 반응 시간 및 숫자 각성 속도의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. 하위과제 측정 선택 반응 시간의 경우, 주간 상호작용에 의한 통계적으로 유의한 치료가 있었다 ( $p=0.011$ ).
- [0234] 연구 각-프로토콜 주의력의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. 임의의 시점에 적극적 치료와 위약 사이에 어떠한 차이도 없었다.
- [0235] 하위과제 단순 반응 시간 및 숫자 각성 속도의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. 하위과제 측정, 선택 반응 시간의 경우, 주간 상호작용에 의한 통계적으로 유의한 치료가 있었다 ( $p=0.013$ ).
- [0236] 주의의 치료 의도 연속성 및 기여 하위과제 숫자 각성 표적 검출 시험은 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다.
- [0237] 주의 시험의 연구 각-프로토콜 연속성의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다.
- [0238] 하위과제 검출된 숫자 각성 표적의 경우, 시점 상호작용에 의한 통계적으로 유의한 치료가 있었다 ( $p=0.040$ ).
- [0239] 작업 기억 시험의 치료 의도 품질의 경우, 주간 상호작용에 의한 통계적으로 유의한 치료가 있었다 ( $p=0.019$ ).
- [0240] 기여 하위과제 공간 작업 기억 민감도 지수의 경우, 주간 상호작용에 의한 통계적으로 유의한 치료가 있었다 ( $p=0.015$ ).
- [0241] 수치 작업 기억 민감도 지수의 경우, 주간 상호작용에 의한 치료에 대해 통계적인 경향이 있었다 ( $p=0.089$ ).
- [0242] 작업 기억 시험의 연구 각-프로토콜 품질의 경우, 주간 상호작용에 의한 통계적으로 유의한 치료가 있었다 ( $p=0.021$ ).
- [0243] 기여 하위과제 공간 작업 기억 민감도 지수의 경우, 주간 상호작용에 의한 통계적으로 유의한 치료가 있었다 ( $p=0.014$ ).
- [0244] 에피소드 부차적 기억 시험의 치료 의도 품질의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. LS 평균 차이는 위약에 비해 에틸-EPA 1 g 및 2 g에 대한 전반적으로 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다 (각각,  $p=0.040$  및  $p=0.035$ ).
- [0245] 기여 하위과제 즉각적인 및 지연된 단어 상기 정확도 및 단어 및 그림 인식 민감도 지수의 경우, 치료 또는 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. 즉각적인 단어 상기 정확도의 경우, LS 평균 차이는 제14일에 1 g에 대해 ( $p=0.028$ ) 및 제28일에 2 g에 대해 ( $p=0.017$ ) 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다. 위약에 비해 AM 1에서 1 g 및 2 g에 대해 통계적으로 유의한 감소가 있었다 (각각,  $p=0.040$  및  $p=0.028$ ). 위약에 비해 제14일에 PM 2에서 에틸-EPA 1 g에 대해 ( $p=0.020$ ) 및 제28일에 AM 1에서 2 g에 대해 ( $p=0.006$ ) 통계적으로 유의한 감소가 있었다. 단어 인식 민감도 지수의 경우, LS 평균 차이는 위약에 비해 제28일에 에틸-EPA 1 g에 대해 ( $p=0.024$ ) 및 제42일에 4 g에 대해 ( $p=0.038$ ) 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다. 위약에 비해 PM 2에서 4 g에 대해 통계적으로 유의한 감소가 있었고 ( $p=0.045$ ), 제28일에 PM 2에서 4 g에 대해 통계적으로 유의한 감소가 있었다 ( $p=0.030$ ). 그림 인식 민감도 지수의 경우, LS 평균 차이는 위약에 비해 제28일에 AM 2에서 ( $p=0.017$ ) 및 PM 2에서 ( $p=0.040$ ) 1 g에 대

해 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다. 에피소드 부차적 기억 시험의 연구 각-프로토콜 품질의 경우, 치료, 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. LS 평균 차이는 위약에 비해 1 g 및 2 g에 대해 전반적으로 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다 (각각,  $p=0.043$  및  $p=0.036$ ).

- [0246] 기여 하위과제 즉각적인 및 지연된 단어 상기 정확도 및 단어 및 그림 인식 민감도 지수의 경우, 치료 또는 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. 즉각적인 단어 상기 정확도의 경우, 위약에 대한 LS 평균 차이는 제14일에 에틸-EPA 1 g에 대해 ( $p=0.024$ ) 및 제28일에 2 g에 대해 ( $p=0.017$ ) 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다. AM 1에서 1 g 및 2 g에 대해 (각각,  $p=0.038$  및  $p=0.029$ ) 및 AM 2에서 1 g에 대해 ( $p=0.048$ ) 통계적으로 유의한 감소가 있었다. 위약에 비해 제14일에 PM 2에서 1 g에 대해 ( $p=0.019$ ) 및 제28일에 AM 1에서 2 g에 대해 ( $p=0.006$ ) 통계적으로 유의한 감소가 있었다.
- [0247] 단어 인식 민감도 지수의 경우, 위약에 대한 LS 평균 차이가 제42일에 4 g에 대해 ( $p=0.038$ ) 및 제28일에 1 g에 대해 ( $p=0.027$ ) 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다.
- [0248] 그림 인식 민감도 지수의 경우, LS 평균 차이가 위약에 비해 제28일에 1 g에 대해 AM 2 ( $p=0.020$ ) 및 PM 2 ( $p=0.026$ )에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다.
- [0249] 기억의 치료 의도 속도 및 기여 하위과제 공간 및 수치 작업 기억 속도 및 단어, 및 그림 인식 속도의 경우, 치료, 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. 공간 작업 기억 속도의 경우, LS 평균 차이는 위약에 비해 제14일에 에틸-EPA 4 g에 대해 PM 1에서 통계적으로 유의한 이점 ( $p=0.048$ ) 및 제42일에 4 g에 대해 AM 1에서 이점에 대한 경향 ( $p=0.061$ )을 나타내었다. 그림 인식 속도의 경우, 위약에 비해 제14일에 1 g에 대해 AM 2에서 ( $p=0.084$ ) 및 제28일에 AM 1에서 ( $p=0.085$ ) 이점에 대한 경향이 있었다.
- [0250] 기억의 연구 각-프로토콜 속도 및 기여 하위과제 공간 및 수치 작업 기억 속도 및 단어 및 그림 인식 속도의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다.
- [0251] 치료 의도 자가-평가 기민성의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. LS 평균 차이는 위약에 비해 제28일에 에틸-EPA 2 g에 대한 등급의 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다 ( $p=0.047$ ). 위약에 비해 AM 2에서 제28일에 2 g에 대한 등급의 통계적으로 유의한 감소가 있었다 ( $p=0.041$ ). 연구 각-프로토콜 자가-평가 기민성의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. LS 평균 차이는 위약에 비해 제28일에 에틸-EPA 2 g에 대한 등급의 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다 ( $p=0.035$ ). 위약에 비해 AM 2에서 제28일에 2 g에 대한 등급의 통계적으로 유의한 감소가 있었다 ( $p=0.033$ ).
- [0252] 치료 의도 자가-평가 만족도의 경우, 주간 상호작용에 의한 통계적으로 유의한 치료가 있었다 ( $p<0.001$ ). 위약에 대한 LS 평균 차이는 통계적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다. 연구 각-프로토콜 자가-평가 만족도의 경우, 주간 상호작용에 의한 통계적으로 유의한 치료가 있었다 ( $p<0.001$ ). 위약에 대한 LS 평균 차이는 통계적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다.
- [0253] 치료 의도 자가-평가 정온도의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. 연구 각-프로토콜 자가-평가 정온도의 경우, 치료, 임의의 주간 치료, 시점에 의한 치료 또는 시점 상호작용에 의한 주간 치료의 통계적으로 유의한 효과는 없었다. LS 평균 차이는 위약에 비해 PM 1에서 제42일에 에틸-EPA 4 g에 대한 등급의 증가의 통계적 경향을 보여주었다 ( $p=0.071$ ).
- [0254] 포스트-hoc 분석은 개별 위약군 (1 g, 2 g 및 4 g 파라핀 오일)을 상응하는 에틸-EPA 용량과 비교하였다.
- [0255] 데이터의 패턴은 에틸-EPA 4 g이 주의 기반 측정의 속도를 개선시킬 수 있다는 증거를 제공하였다. 주의력의 경우, 상응하는 위약에 비해 제42일에 4 g에 대해 전반적인 이점이 있었다. 하위과제 단순 반응 시간은 날짜가 지남에 따라 붕괴되는 PM 2에서 및 제14일 및 제42일에 여러 시점에서 4 g에 대해 성능의 개선을 나타내었다. 4 g에 대한 개선은 선택 반응 시간 과제에서 가장 명백하였고, 여기서 상응하는 위약에 비해 4 g에 대해 전반적인 이점이 있었으며, 이는 모든 연구일에 위약에 비해 4 g에 대한 이점을 반영한다. 평가일 전반에 걸친 성능 향상의 패턴은 개선이 제14일에 두 시점에서 관찰된 개선으로 시작된다는 것을 매우 명확하게 한 반면, 제42일

에 에틸-EPA 4 g은 모든 시점에서 위약보다 우수하였다.

- [0256] 주의의 연속성의 경우, 성능의 단리된 감퇴 또는 개선이 있었으나, 효과의 일반적 패턴은 없었고, 이들 차이는 연구 화합물 때문이 아닐 것으로 여겨졌다. 작업 기억의 품질의 경우 및 하위과제 측정 수치 작업 기억 민감도 지수에서, 본래 분석에서와 같이 아마도 치료-관련되지 않는 성능의 단리된 개선 및 감퇴만이 있었다. 그러나, 공간 작업 기억 민감도 지수의 경우, 연구 PP 집단에서 제42일에 위약보다 에틸-EPA 4 g에 대해 전반적인 이점이 있었으며, 이는 주의 기반 측정에 대해 관찰된 개선에 해당된다.
- [0257] 에피소드 부차적 기억의 품질 및 기여 하위과제 기여의 경우, 에틸-EPA에 대해 다수의 감소가 있었으며, 이는 본래 분석에서 관찰되는 위약과 적극적 처치군 사이의 기존의 성능 차이에 의해 설명될 수 있다. 본래 분석과 달리, 기억 속도의 하위과제 측정은 대부분 위약에 비해 1 g에 대해 적극적 치료에 대한 성능 개선의 징후를 약간 나타내었다. 자가-평가 기민성 및 자가-평가 만족도의 경우, 1 g 용량은 제14일 및 제28일에서 등급 감소를 나타내었다. 그러나, 이들 감소는 CDR 주의 과제의 성능의 감퇴와 서로 관련되지 않았다. 본래 계획된 분석에서와 같이, 자가-평가 정온도에서 적극적 치료 및 위약 사이에 차이가 없었다.
- [0258] 안전성 결과
- [0259] 지정된 용량의 80% 미만을 사용한 대상체는 비-순응성인 것으로 간주되었고, 다른 이유로 제외된 대상체 이외에 오직 1명의 대상체가 이 카테고리에 포함되어, 제외되었다.
- [0260] 전반적으로, 139개 치료 신생 AE ("TEAE")가 연구 동안 대상체 중 62명 (66.0%)에서 보고되었다. 대부분의 TEAE는 중증도가 중간 정도이고, 연구 약물과 관련되지 않는 것으로 여겨진다. 보다 많은 TEAE가 위약 처치군 (34개 사건)에 비해 에틸-EPA 처치군 (105개 사건)에서 보고되었다. 한 SAE가 에틸 EPA 2 g 처치군에서 보고되었고, 3명 대상체는 TEAE 때문에 중단하였다: 에틸-EPA 2 g 처치군으로부터의 2명의 대상체 (이들 대상체 중 1명에서의 중단에 대한 주요 이유는 비-순응성때문임), 및 위약 2 g 처치군으로부터의 1명의 대상체.
- [0261] 연구 동안 사망은 없었다. 어떠한 TEAE도 연구 약물과 분명하게 관련되지 않았다. 1 g 에틸-EPA를 투여한 한 대상체가 연구 약물과 관련될 가능성이 있는 오심을 경험하였다. 4 g 에틸-EPA를 투여한 다른 대상체는 연구 약물과 관련될 가능성이 있는 설사를 경험하였고; 2 g 위약을 투여한 다른 대상체도 연구 약물과 관련될 가능성이 있는 설사를 경험하였다. 5명의 대상체는 연구 약물과 관련될 가능성이 있는 오심을 경험하였고; 2명은 1 g 에틸-EPA 코호트에 있고; 1명은 2 g 에틸-EPA 코호트에 있고; 2명은 4 g 에틸-EPA 코호트에 있었다. 2 g 위약을 투여한 한 대상체는 연구 약물과 관련될 가능성이 있는 두통을 경험하였다. 다른 모든 TEAE는 연구 약물과 관련되지 않거나 또는 관련되지 않을 것 같았으며, 비인두염 (n=3), 방광염 (n=2), 기침 (n=7), 치통 (n=2), 인두후두통 (n=2), 요통 (n=2), 빈뇨증 (n=2), 인플루엔자-유사 질병 (n=2), 두통 (n=15), 설사 (n=2) 및 오심 (n=1)을 포함한다.
- [0262] 2 g 에틸-EPA를 투여한 일과성 허혈 발작, 고혈압 및 손의 골관절염 및 오스테오페니아(osteopaenia) 병력을 갖는 한 대상체는 연구 시작 17일 후 및 연구 약물의 마지막 투여 9일 후에 악화되는 상복부 흉통을 경험하였다. 예정된 내시경검사로 식도염 및 작은 열공 헤르니아를 밝혀내었다. 대상체는 그의 증상을 해결하는 오메프라졸로 치료하였다. 그의 증상의 개시 14일 이내에 대상체에게 펠로디핀, 로수바스타틴, 아스피린, 글루코사민 및 퀴닌을 주었다. 연구 조사원은 그의 증상이 연구 약물과 관련되지 않는다고 결정하였고, 대상체를 연구로부터 제외시켰다. 다른 심각한 부작용이 연구 동안 발생하지 않았다.
- [0263] 혈장 및 RBC에서 필수 지방산 파라미터를 기준선 및 제14일, 제28일 및 제48일에 측정하였다 (표 1 내지 6에 나 타냄). 이들 파라미터에 대해 주목할 만한 변화가 제14일, 제28일 및 제42일에 위약에 비해 에틸-EPA 처치군에서 일어났다. EPA, DPA<sub>n</sub>-3 및 EPA/AA 비율 값은 혈장 및 RBC에서 기준선으로부터 제42일까지 에틸-EPA 1, 2 및 4 g 처치군에서는 실질적으로 증가하였으나, 위약 처치군에서는 기준선과 유사하게 유지되었다. AA, DHA 및 DGLA 값은 혈장 및 RBC에서 기준선으로부터 제42일까지 에틸 EPA 1, 2 및 4 g 처치군에서는 실질적으로 감소하였으나, 위약 처치군에서는 기준선과 유사하게 유지되었다. 혈장 및 RBC에서 EPA, AA (RBC 단독), DPA<sub>n</sub>-3, DGLA (혈장의 경우 1 g 단독) 및 EPA/AA 비율 수준의 차이는 에틸-EPA 1 g 및 2 g 처치군에 비해 에틸-EPA 4 g 처치군에서 유의하게 (LS 평균,  $p \leq 0.05$ ) 상이하였다.

표 1

기준선으로부터 제14일, 제28일 및 제42일까지의  
EFA 파라미터 EPA (혈장 및 RBC) 평균 변화

| EFA<br>파라미터<br>(μg/g) | 에틸-EPA        |               |               | 위약           |              |              |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|                       | 1 g<br>(N=23) | 2 g<br>(N=24) | 4 g<br>(N=24) | 1 g<br>(N=7) | 2 g<br>(N=8) | 4 g<br>(N=8) |
| 혈장                    |               |               |               |              |              |              |
| 기준선: n                | 23            | 24            | 24            | 7            | 8            | 8            |
| 평균 (SD)               | 48.3 (31.03)  | 44.9 (25.01)  | 49.1 (17.23)  | 47.5 (26.41) | 42.1 (16.18) | 42.5 (11.86) |
| 제14일: n               | 23            | 22            | 24            | 7            | 7            | 8            |
| 평균 (SD)               | 61.2 (26.61)  | 124.6 (42.25) | 207.7 (57.05) | 1.6 (24.69)  | -1.2 (19.82) | 21.9 (32.91) |
| 제28일: n               | 22            | 22            | 24            | 7            | 7            | 8            |
| 평균 (SD)               | 60.3 (36.03)  | 142.2 (46.23) | 215.2 (58.68) | 6.5 (15.46)  | 1.6 (13.64)  | 1.3 (14.03)  |
| 제42일: n               | 23            | 22            | 24            | 7            | 7            | 8            |
| 평균 (SD)               | 62.0 (39.43)  | 133.4 (43.34) | 204.6 (80.69) | 11.9 (26.34) | 0.4 (21.18)  | 4.4 (23.32)  |
| 1 또는 2 g 대 4 g        |               |               |               |              |              |              |
| LS 평균                 | -111.8        | -60.9         | -             | -            | -            | -            |
| CI                    | -123.6, -100  | -72.7, -49.0  | -             | -            | -            | -            |
| p-값                   | <0.001        | <0.001        | -             | -            | -            | -            |
| RBC                   |               |               |               |              |              |              |
| 기준선: n                | 23            | 24            | 24            | 7            | 7            | 8            |
| 평균 (SD)               | 19.8 (10.85)  | 18.9 (8.91)   | 19.8 (5.28)   | 20.4 (5.77)  | 19.3 (6.58)  | 17.2 (4.94)  |
| 제14일: n               | 23            | 22            | 24            | 7            | 7            | 8            |
| 평균 (SD)               | 12.3 (7.39)   | 26.9 (9.15)   | 39.5 (13.16)  | -0.5 (6.32)  | 0.0 (7.17)   | 2.6 (6.73)   |
| 제28일: n               | 22            | 22            | 24            | 7            | 7            | 8            |
| 평균 (SD)               | 14.5 (10.47)  | 32.9 (10.11)  | 50.2 (15.82)  | 1.5 (4.16)   | 0.0 (7.06)   | 0.6 (4.42)   |
| 제42일: n               | 23            | 22            | 24            | 7            | 7            | 8            |
| 평균 (SD)               | 17.6 (11.89)  | 38.3 (12.46)  | 52.5 (20.56)  | -0.2 (5.90)  | 1.0 (8.01)   | -0.2 (6.97)  |
| 1 또는 2 g 대 4 g        |               |               |               |              |              |              |
| LS 평균                 | -24.4         | -11.8         | -             | -            | -            | -            |
| CI                    | -27.6, -21.2  | -15.0, -8.6   | -             | -            | -            | -            |
| p-값                   | <0.001        | <0.001        | -             | -            | -            | -            |

[0264]

표 2

기준선으로부터 제14일, 제28일 및 제42일까지의 EFA 파라미터 AA (혈장 및 RBC) 평균 변화

| EFA<br>파라미터<br>(μg/g) | 에틸-EPA        |               |               | 위약            |               |               |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                       | 1 g (N=23)    | 2 g<br>(N=24) | 4 g<br>(N=24) | 1 g<br>(N=7)  | 2 g<br>(N=8)  | 4 g<br>(N=8)  |
| 혈장                    |               |               |               |               |               |               |
| 기준선: n                | 23            | 24            | 24            | 7             | 8             | 8             |
| 평균 (SD)               | 202.5 (44.40) | 227.3 (42.26) | 220.9 (42.80) | 210.7 (35.68) | 191.6 (28.24) | 248.0 (53.52) |
| 제14일: n               | 23            | 22            | 24            | 7             | 7             | 8             |
| 평균 (SD)               | -9.7 (22.20)  | -13.9 (22.13) | -27.2 (28.89) | 0.8 (40.00)   | -14.4 (19.45) | -5.9 (25.00)  |
| 제28일: n               | 22            | 22            | 24            | 7             | 7             | 8             |
| 평균 (SD)               | -11.3 (28.13) | 21.6 (28.32)  | -43.7 (32.24) | 3.8 (28.11)   | -7.4 (23.72)  | -16.4 (31.42) |
| 제42일: n               | 23            | 22            | 24            | 7             | 7             | 8             |
| 평균 (SD)               | -8.7 (31.35)  | -27.3 (26.76) | -48.3 (22.20) | 8.2 (20.30)   | -11.5 (20.88) | -11.0 (25.82) |
| 1 또는 2 g 대 4 g        |               |               |               |               |               |               |
| LS 평균                 | 4.2           | 15.6          | -             | -             | -             | -             |
| CI                    | -8.0, 16.4    | 3.4, 27.8     | -             | -             | -             | -             |
| p-값                   | 0.496         | 0.013         | -             | -             | -             | -             |
| RBC                   |               |               |               |               |               |               |
| 기준선: n                | 23            | 24            | 24            | 7             | 8             | 8             |
| 평균 (SD)               | 171.2 (19.79) | 172.8 (22.79) | 171.0 (25.17) | 176.4 (17.65) | 152.8 (17.36) | 180.4 (23.68) |
| 제14일: n               | 23            | 22            | 24            | 7             | 7             | 8             |
| 평균 (SD)               | -8.1 (21.95)  | -3.1 (25.84)  | -15.7 (26.76) | -8.5 (22.75)  | 3.0 (18.20)   | -8.1 (27.53)  |
| 제28일: n               | 22            | 22            | 24            | 7             | 7             | 8             |
| 평균 (SD)               | -17.0 (20.69) | -14.1 (26.89) | -22.8 (29.56) | 5.2 (22.95)   | -2.6 (17.78)  | -8.2 (26.89)  |
| 제42일: n               | 23            | 22            | 24            | 7             | 7             | 8             |
| 평균 (SD)               | -14.2 (27.69) | -18.8 (25.62) | -34.4 (31.44) | -9.8 (21.59)  | 9.7 (16.58)   | -10.6 (33.49) |
| 1 또는 2 g 대 4 g        |               |               |               |               |               |               |
| LS 평균                 | 8.4           | 9.8           | -             | -             | -             | -             |
| CI                    | 2.0, 14.9     | 3.3, 16.2     | -             | -             | -             | -             |
| p-값                   | 0.010         | 0.003         | -             | -             | -             | -             |

[0265]

표 3

기준선으로부터 제14일, 제28일 및 제42일까지의 EPA 파라미터 DHA (혈장 및 RBC) 평균 변화

| EPA 파라미터<br>(µg/g) | 에틸-EPA       |              |               | 위약             |                |                |
|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
|                    | 1 g (N = 23) | 2 g (N = 24) | 4 g (N = 24)  | 1 g<br>(N = 7) | 2 g<br>(N = 8) | 4 g<br>(N = 8) |
| <b>혈장</b>          |              |              |               |                |                |                |
| 기준선: n             | 23           | 24           | 24            | 7              | 8              | 8              |
| 평균 (SD)            | 73.1 (30.43) | 75.1 (24.02) | 78.8 (19.00)  | 73.7 (14.21)   | 73.3 (27.74)   | 76.7 (15.68)   |
| 제14일: n            | 23           | 22           | 24            | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -6.4 (13.30) | -5.4 (14.29) | -10.3 (13.35) | 0.4 (18.86)    | -0.8 (14.28)   | 13.8 (21.05)   |
| 제28일: n            | 22           | 22           | 24            | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -6.6 (15.53) | -8.1 (15.82) | -13.5 (14.10) | 4.7 (16.31)    | -0.6 (8.29)    | 6.0 (17.36)    |
| 제42일: n            | 23           | 22           | 24            | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -5.4 (18.17) | -6.0 (16.69) | -13.8 (15.31) | 11.8 (21.27)   | 0.8 (17.57)    | 6.2 (13.40)    |
| 1 또는 2 g 대 4 g     |              |              |               |                |                |                |
| LS 평균              | -0.8         | 1.5          | -             | -              | -              | -              |
| CI                 | -7.3, 5.7    | -5.0, 8.1    | -             | -              | -              | -              |
| p-값                | 0.810        | 0.644        | -             | -              | -              | -              |
| <b>RBC</b>         |              |              |               |                |                |                |
| 기준선: n             | 23           | 24           | 24            | 7              | 8              | 8              |
| 평균 (SD)            | 66.5 (18.65) | 64.8 (17.65) | 68.3 (14.24)  | 71.1 (7.48)    | 66.0 (15.90)   | 66.2 (15.83)   |
| 제14일: n            | 23           | 22           | 24            | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -4.6 (9.76)  | -2.0 (9.46)  | -6.9 (9.13)   | -5.5 (11.93)   | -0.2 (12.39)   | -0.4 (12.50)   |
| 제28일: n            | 22           | 22           | 24            | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -6.4 (11.57) | -6.2 (9.34)  | -8.7 (11.63)  | 0.6 (12.86)    | -0.3 (11.29)   | 1.1 (12.54)    |
| 제42일: n            | 23           | 22           | 24            | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -7.0 (12.20) | -6.3 (9.42)  | -13.8 (13.76) | -4.1 (12.02)   | 4.6 (12.94)    | -0.1 (17.63)   |
| 1 또는 2 g 대 4 g     |              |              |               |                |                |                |
| LS 평균              | 1.0          | 1.0          | -             | -              | -              | -              |
| CI                 | -3.5, 5.4    | -3.5, 5.5    | -             | -              | -              | -              |
| p-값                | 0.674        | 0.664        | -             | -              | -              | -              |

[0266]

표 4

기준선으로부터 제14일, 제28일 및 제42일까지의 EPA 파라미터  
DPA n-3 (혈장 및 RBC) 평균 변화

| EPA 파라미터<br>(µg/g) | 에틸-EPA       |              |              | 위약             |                |                |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
|                    | 1 g (N = 23) | 2 g (N = 24) | 4 g (N = 24) | 1 g<br>(N = 7) | 2 g<br>(N = 8) | 4 g<br>(N = 8) |
| <b>혈장</b>          |              |              |              |                |                |                |
| 기준선: n             | 23           | 24           | 24           | 7              | 8              | 8              |
| 평균 (SD)            | 21.1 (6.62)  | 19.7 (4.50)  | 21.7 (4.69)  | 17.9 (5.18)    | 18.0 (4.39)    | 19.0 (2.67)    |
| 제14일: n            | 23           | 22           | 24           | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | 7.5 (5.11)   | 17.4 (7.49)  | 24.5 (11.28) | -0.2 (3.13)    | -1.0 (3.59)    | 2.2 (4.98)     |
| 제28일: n            | 22           | 22           | 24           | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | 8.9 (5.62)   | 19.4 (8.48)  | 29.7 (13.23) | 1.2 (2.06)     | 0.6 (3.44)     | 1.3 (3.40)     |
| 제42일: n            | 23           | 22           | 24           | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | 11.3 (6.61)  | 19.3 (8.63)  | 32.0 (16.01) | 2.2 (3.29)     | 0.1 (3.61)     | 0.8 (6.70)     |
| 1 또는 2 g 대 4 g     |              |              |              |                |                |                |
| LS 평균              | -15.1        | -9.5         | -            | -              | -              | -              |
| CI                 | -17.6, -12.7 | -12.0, -7.1  | -            | -              | -              | -              |
| p-값                | <0.001       | <0.001       | -            | -              | -              | -              |
| <b>RBC</b>         |              |              |              |                |                |                |
| 기준선: n             | 23           | 24           | 24           | 7              | 8              | 8              |
| 평균 (SD)            | 34.1 (5.43)  | 33.2 (4.51)  | 34.5 (4.34)  | 34.0 (4.27)    | 33.0 (1.20)    | 32.4 (2.41)    |
| 제14일: n            | 23           | 22           | 24           | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | 0.9 (5.03)   | 5.6 (6.28)   | 5.4 (5.38)   | -2.8 (4.86)    | -0.3 (4.96)    | -0.9 (4.74)    |
| 제28일: n            | 22           | 22           | 24           | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | 3.3 (5.42)   | 9.4 (6.74)   | 12.4 (6.98)  | 0.1 (4.51)     | -0.8 (4.03)    | -0.6 (5.19)    |
| 제42일: n            | 23           | 22           | 24           | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | 6.5 (6.19)   | 13.2 (7.23)  | 16.2 (10.07) | -1.8 (4.64)    | 2.2 (4.44)     | -0.9 (6.03)    |
| 1 또는 2 g 대 4 g     |              |              |              |                |                |                |
| LS 평균              | -6.2         | -2.5         | -            | -              | -              | -              |
| CI                 | -7.8, -4.7   | -4.1, -1.0   | -            | -              | -              | -              |
| p-값                | <0.001       | 0.002        | -            | -              | -              | -              |

[0267]

표 5

기준선으로부터 제14일, 제28일 및 제42일까지의  
EFA 파라미터 DGLA (혈장 및 RBC) 평균 변화

| EFA 파라미터<br>(μg/g) | 에틸-EPA          |                 |                 | 위약             |                |                |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
|                    | 1 g<br>(N = 23) | 2 g<br>(N = 24) | 4 g<br>(N = 24) | 1 g<br>(N = 7) | 2 g<br>(N = 8) | 4 g<br>(N = 8) |
| <b>혈장</b>          |                 |                 |                 |                |                |                |
| 기준선: n             | 23              | 24              | 24              | 7              | 8              | 7              |
| 평균 (SD)            | 51.2 (15.01)    | 53.5 (14.12)    | 57.1 (14.73)    | 51.6 (9.20)    | 41.6 (10.30)   | 52.6 (7.74)    |
| 제14일: n            | 23              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -10.4 (10.90)   | -14.1 (6.88)    | -22.9 (9.00)    | -4.1 (8.07)    | -0.0 (8.63)    | -1.0 (11.58)   |
| 제28일: n            | 22              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -10.6 (10.23)   | -16.2 (9.88)    | -24.2 (10.73)   | -4.6 (7.43)    | -0.6 (5.91)    | 1.5 (11.78)    |
| 제42일: n            | 23              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -9.4 (9.41)     | -17.3 (9.92)    | -22.5 (10.87)   | -3.9 (12.90)   | 0.9 (9.34)     | 0.8 (11.04)    |
| 1 또는 2 g 대 4 g     |                 |                 |                 |                |                |                |
| LS 평균              | 3.7             | 2.5             | -               | -              | -              | -              |
| CI                 | 0.4, 7.0        | -0.9, 5.8       | -               | -              | -              | -              |
| p-값                | 0.028           | 0.143           | -               | -              | -              | -              |
| <b>RBC</b>         |                 |                 |                 |                |                |                |
| 기준선: n             | 23              | 24              | 24              | 7              | 8              | 7              |
| 평균 (SD)            | 23.0 (5.19)     | 23.0 (5.76)     | 24.0 (5.77)     | 22.4 (5.06)    | 19.7 (5.87)    | 22.4 (4.91)    |
| 제14일: n            | 23              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -2.7 (3.82)     | -2.6 (3.54)     | -5.3 (4.10)     | -1.5 (2.08)    | 0.2 (1.76)     | -1.8 (4.00)    |
| 제28일: n            | 22              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -3.8 (3.31)     | -4.5 (3.58)     | -7.1 (4.63)     | 0.2 (3.63)     | -0.7 (4.06)    | -0.7 (3.81)    |
| 제42일: n            | 23              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)            | -3.5 (4.51)     | -5.3 (3.65)     | -8.0 (4.98)     | -1.6 (4.93)    | 1.9 (3.61)     | -1.1 (5.31)    |
| 1 또는 2 g 대 4 g     |                 |                 |                 |                |                |                |
| LS 평균              | 1.5             | 1.5             | -               | -              | -              | -              |
| CI                 | 0.2, 2.9        | 0.1, 2.9        | -               | -              | -              | -              |
| p-값                | 0.027           | 0.032           | -               | -              | -              | -              |

[0268]

표 6

기준선으로부터 제14일, 제28일 및 제42일까지의 EFA 파라미터  
EPA/AA (혈장 및 RBC) 평균 변화

| EFA 파라미터       | 에틸-EPA          |                 |                 | 위약             |                |                |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
|                | 1 g<br>(N = 23) | 2 g<br>(N = 24) | 4 g<br>(N = 24) | 1 g<br>(N = 7) | 2 g<br>(N = 8) | 4 g<br>(N = 8) |
| <b>혈장</b>      |                 |                 |                 |                |                |                |
| 기준선: n         | 23              | 24              | 24              | 7              | 8              | 8              |
| 평균 (SD)        | 0.2 (0.14)      | 0.2 (0.12)      | 0.2 (0.07)      | 0.2 (0.11)     | 0.2 (0.10)     | 0.2 (0.07)     |
| 제14일: n        | 23              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)        | 0.3 (0.4)       | 0.6 (0.23)      | 1.1 (0.28)      | 0.0 (0.09)     | 0.0 (0.12)     | 0.1 (0.12)     |
| 제28일: n        | 22              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)        | 0.3 (0.20)      | 0.8 (0.35)      | 1.3 (0.42)      | 0.0 (0.08)     | 0.0 (0.09)     | 0.0 (0.06)     |
| 제42일: n        | 23              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)        | 0.3 (0.24)      | 0.7 (0.29)      | 1.3 (0.45)      | 0.0 (0.10)     | 0.0 (0.12)     | 0.0 (0.08)     |
| 1 또는 2 g 대 4 g |                 |                 |                 |                |                |                |
| LS 평균          | -0.66           | -0.41           | -               | -              | -              | -              |
| CI             | -0.731, -0.597  | -0.475, -0.341  | -               | -              | -              | -              |
| p-값            | <0.001          | <0.001          | -               | -              | -              | -              |
| <b>RBC</b>     |                 |                 |                 |                |                |                |
| 기준선: n         | 23              | 24              | 24              | 7              | 8              | 8              |
| 평균 (SD)        | 0.1 (0.07)      | 0.1 (0.06)      | 0.1 (0.04)      | 0.1 (0.04)     | 0.1 (0.06)     | 0.1 (0.03)     |
| 제14일: n        | 23              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)        | 0.1 (0.04)      | 0.2 (0.04)      | 0.3 (0.07)      | 0.0 (0.03)     | -0.0 (0.05)    | 0.0 (0.03)     |
| 제28일: n        | 22              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)        | 0.1 (0.05)      | 0.02 (0.06)     | 0.4 (0.11)      | 0.0 (0.01)     | -0.0 (0.04)    | 0.0 (0.02)     |
| 제42일: n        | 23              | 22              | 24              | 7              | 7              | 8              |
| 평균 (SD)        | 0.1 (0.06)      | 0.3 (0.06)      | 0.4 (0.14)      | 0.0 (0.03)     | -0.0 (0.05)    | 0.0 (0.03)     |
| 1 또는 2 g 대 4 g |                 |                 |                 |                |                |                |
| LS 평균          | -0.18           | -0.11           | -               | -              | -              | -              |
| CI             | -0.204, -0.162  | -0.126, -0.085  | -               | -              | -              | -              |
| p-값            | <0.001          | <0.001          | -               | -              | -              | -              |

[0269]