



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0026428  
(43) 공개일자 2013년03월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/202 (2006.01) A61K 31/20 (2006.01)  
A61K 31/23 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-7024878  
(22) 출원일자(국제) 2011년03월04일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2012년09월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/027218  
(87) 국제공개번호 WO 2011/109724  
국제공개일자 2011년09월09일  
(30) 우선권주장  
61/310,443 2010년03월04일 미국(US)

(71) 출원인  
아마린 파마, 인크.  
미국 06355 코네티컷주 미스틱 루즈벨트 에비뉴  
12 미스틱 파커 빌딩 씨드 플로어  
(72) 발명자  
로우, 조나단  
미국 06355 코네티컷주 미스틱 루즈벨트 에비뉴  
12 미스틱 파커 빌딩 씨/오 씨드 플로어  
(74) 대리인  
양영준, 양영환

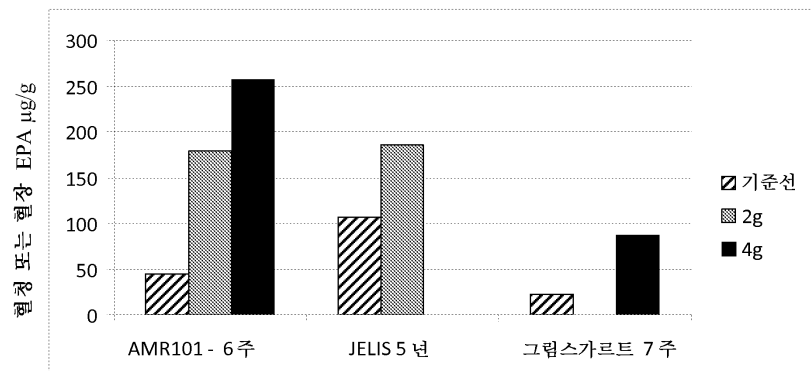
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 심혈관 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

다양한 실시양태에서, 본 발명은 지방산을 포함하는 제약 조성물, 및 이를 사용한 대상체의 치료 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

혈장 및/또는 혈청 EPA의 증가를 필요로 하는 대상체에게 96 중량% 이상의 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, 약 0.05% 내지 약 0.32%의 에틸 헥사이코사펜타에노에이트, 및 존재하는 경우에 0.05% 이하의 에틸-DHA를 포함하는 제약 조성물을 상기 대상체에서의 혈장 및/또는 혈청 EPA 수준을 기준선과 비교하여 약 200% 이상 증가시키는 데 충분한 양으로 매일 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 혈장 및/또는 혈청 EPA를 증가시키는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 조성물을 대상체에서의 혈장 및/또는 혈청 EPA 수준을 기준선과 비교하여 300% 이상 증가시키는 데 충분한 양으로 투여하는 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 조성물을 대상체에서의 혈장 및/또는 혈청 EPA 수준을 기준선과 비교하여 400% 이상 증가시키는 데 충분한 양으로 투여하는 방법.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 조성물을 대상체에게 약 6주 이상의 기간 동안 매일 투여하는 방법.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 대상체가 약 50  $\mu\text{g/ml}$  이하의 기준선 혈장 및/또는 혈청 EPA 수준을 갖는 것인 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 대상체에게 약 6주 이상의 기간 동안 매일 조성물 2 g을 투여할 때, 상기 대상체가 혈장 및/또는 혈청 EPA에서 기준선과 비교하여 200% 이상의 증가를 나타내는 것인 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 대상체에게 약 6주 이상의 기간 동안 매일 조성물 4 g을 투여할 때, 상기 대상체가 혈장 및/또는 혈청 EPA에서 기준선과 비교하여 300% 이상의 증가를 나타내는 것인 방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 대상체에게 약 6주 이상의 기간 동안 매일 조성물 4 g을 투여할 때, 상기 대상체가 혈장 및/또는 혈청 EPA에서 기준선과 비교하여 400% 이상의 증가를 나타내는 것인 방법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 대상체에게 매일 조성물을 투여할 때, 상기 대상체가 혈청 및/또는 혈장 DPA 수준의 증가, 및 혈청 및/또는 혈장 AA, DHA 및/또는 DGLA 수준의 감소를 나타내는 것인 방법.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 대상체에게 6주 이상의 기간 동안 매일 조성물을 투여할 때, 상기 대상체가 기준선과 비교하여 혈청 및/또는 혈장 DPA 수준의 증가, 및 혈청 및/또는 혈장 AA, DHA 및/또는 DGLA 수준의 감소를 나타내는 것인 방법.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 대상체에게 6주 이상의 기간 동안 매일 조성물을 투여할 때, 상기 대상체가 기준선과 비교하여

16% 이상의 혈장 및/또는 혈청 DHA 수준의 감소, 기준선과 비교하여 31% 이상의 DGLA 혈장 및/또는 혈청 수준의 감소, 기준선과 비교하여 20% 이상의 AA 혈장 및/또는 혈청 수준의 감소, 및/또는 기준선과 비교하여 130% 이상의 혈장 및/또는 혈청 DPA 수준의 증가를 나타내는 것인 방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 조성물이 96 중량% 이상의 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% 내지 약 0.25%의 에틸 헥사이코사펜타에노에이트를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 조성물이 98 중량% 이상의 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% 내지 약 0.20%의 에틸 헥사이코사펜타에노에이트를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 조성물이 토코페롤을 약 0.1 중량% 내지 약 0.3 중량%의 양으로 추가로 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 조성물이 캡슐 쉘 내에 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 16

혈장 및/또는 혈청 EPA의 증가를 필요로 하는 대상체에게 96 중량% 이상의 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, 약 0.05% 내지 약 0.32%의 에틸 헥사이코사펜타에노에이트 및 0.05% 이하의 에틸-DHA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체에게 약 6주 이상의 기간 동안 매일 조성물 2 g을 투여할 때 상기 대상체가 혈장 및/또는 혈청 EPA에서 기준선과 비교하여 약 200% 이상의 증가를 나타내는 것인, 상기 대상체에서 혈장 및/또는 혈청 EPA를 증가시키는 방법.

#### 청구항 17

제15항에 있어서, 대상체가 약 50  $\mu\text{g/ml}$  이하의 기준선 혈장 또는 혈청 EPA 수준을 갖는 것인 방법.

#### 청구항 18

혈장 또는 혈청 EPA의 증가를 필요로 하는 대상체에게 96 중량% 이상의 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, 약 0.05% 내지 약 0.32%의 에틸 헥사이코사펜타에노에이트 및 0.05% 이하의 에틸-DHA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체에게 약 6주 이상의 기간 동안 매일 조성물 4 g을 투여할 때 상기 대상체가 혈장 및/또는 혈청 EPA에서 기준선과 비교하여 약 300% 이상의 증가를 나타내는 것인, 상기 대상체에서 혈장 및/또는 혈청 EPA를 증가시키는 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 대상체가 약 50  $\mu\text{g/ml}$  이하의 기준선 혈장 또는 혈청 EPA 수준을 갖는 것인 방법.

#### 청구항 20

안정한 스타틴 요법 중이고 트리글리세리드 저하 요법을 필요로 하는 대상체를 확인하는 것, 상기 대상체에게 하루에 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 E-EPA를 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체에게 조성물을 투여할 때 상기 대상체가 공복 트리글리세리드에서 대조군과 비교하여 임상적으로 유의

한 감소를 나타내는 것인, 안정한 스타틴 요법 중이고 트리글리세리드 저하 요법을 필요로 하는 대상체에서 LDL 제어를 유지하는 방법.

## 청구항 21

안정한 스타틴 요법 중이고 트리글리세리드 저하 요법을 필요로 하는 대상체에서 LDL 제어를 유지하는 데 사용하기 위한 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 E-EPA를 포함하는 제약 조성물이며, 상기 대상체에게 상기 조성물을 투여할 때 상기 대상체가 공복 트리글리세리드에서 대조군과 비교하여 임상적으로 유의한 감소를 나타내는 것인 제약 조성물.

## 명세서

### 배경 기술

[0001] 심혈관 질환은 미국 및 대부분의 유럽 국가에서의 주요 사망 원인 중 하나이다. 미국에서만 7천만명이 넘는 사람들이 고혈압, 관상동맥 심장 질환, 이상지혈증, 울혈성심부전 및 졸증을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 심혈관 질환 또는 장애로 고통받고 있는 것으로 추정된다. 심혈관-관련 질환 및 장애에 대한 개선된 치료가 필요하다.

### 발명의 내용

[0002] 다양한 실시양태에서, 본 발명은 제약 조성물, 및 이러한 조성물을 사용하여 혈장, 혈청 및/또는 적혈구 (RBC) EPA 수준을 증가시키고/거나 심혈관-관련 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0003] 한 실시양태에서, 본 발명은 95 중량% 이상의 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% 에틸 헥사이코사펜타에노에이트 (HPA-E)를 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이들로 이루어진 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 캡슐 쉘 내에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 도코사헥사엔산 (DHA) 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DHA (DHA-E)를, 예를 들어, 약 0.06 중량%, 약 0.05 중량% 또는 약 0.04 중량% 이하로, 실질적으로 함유하지 않거나 또는 함유하지 않는다.

[0004] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 증가된 혈청, 혈장 및/또는 적혈구 (RBC) EPA 수준을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈청, 혈장 및/또는 RBC EPA 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 관련된 실시양태에서, 대상체는 약 50  $\mu\text{g/g}$  이하의 기준선 EPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준을 가지며, 상기 대상체에게 약 6주 이상의 기간 동안 조성물을 투여할 때 상기 대상체는 혈장, 혈청 및/또는 RBC EPA 수준에서 기준선과 비교하여 100% 이상, 150% 이상, 200% 이상, 250% 이상, 300% 이상, 350% 이상 또는 400% 이상의 증가 (기준선 EPA 수준으로 나눈 EPA 수준의 변화)를 나타낸다. 관련된 실시양태에서, 대상체는 약 50  $\mu\text{g/g}$  이하의 기준선 EPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 EPA 수준의 상기 증가를 달성하는 데 효과적인 양의 상기 조성물을 제공받는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 하루에 약 2 g 내지 약 4 g의 상기 조성물을 제공받는다.

[0005] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 심혈관-관련 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 심혈관-관련 질환의 치료 방법을 제공한다. 관련된 실시양태에서, 대상체는 약 50  $\mu\text{g/g}$  이하의 기준선 EPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준을 가지며, 대상체에게 약 6주 이상의 기간 동안 조성물을 투여할 때 상기 대상체는 혈장, 혈청 및/또는 RBC EPA 수준에서 기준선과 비교하여 약 100% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상, 약 250% 이상, 약 300% 이상, 약 350% 이상 또는 약 400% 이상의 증가를 나타낸다. 관련된 실시양태에서, 대상체는 약 50  $\mu\text{g/g}$  이하의 기준선 EPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 하루에 약 2 g 내지 약 4 g의 상기 조성물을 제공받는다.

[0006] 본 발명의 이들 및 다른 실시양태는 본원 하에서 더욱 상세하게 개시될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0007] 도 1은 다양한 EPA 투여 후의 혈액 EPA 수준을 보여준다.

도 2는 다양한 EPA 투여 후의 기준선에 대한 EPA 증가를 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0008] 본 발명은 다양한 형태로 구현될 수 있지만, 하기 여러 실시양태의 기재는 본 개시내용이 본 발명의 예시로서 간주될 것이며 본 발명이 예시된 구체적 실시양태로 한정됨을 의도하지 않는다는 이해로 이루어진다. 표제는 단지 편의를 위해 제공되며 본 발명을 어떠한 방식으로든 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 임의의 표제 하에 예시된 실시양태는 임의의 다른 표제 하에 예시된 실시양태와 조합될 수 있다.
- [0009] 본원에 특정된 다양한 정량적 값 중 수치 값의 사용은, 달리 명확히 나타내지 않는 한, 기술된 범위내의 최소 및 최대 값 둘 다의 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 나눔으로써 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.
- [0010] 한 실시양태에서, 본 발명은 에이코사펜타엔산 또는 그의 유도체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 이러한 조성물은 에이코사펜타엔산 또는 그의 제약상 허용되는 에스테르, 유도체, 접합체 또는 염, 또는 상기의 것들 중 임의의 것의 혼합물 (집합적으로 본원에서 "EPA"로 지칭됨)을 포함한다. 본 문맥에서 용어 "제약상 허용되는"은 해당 물질이 대상체에게 허용되지 않는 독성을 생성하지 않거나 조성물의 다른 성분과 상호작용하지 않음을 의미한다.
- [0011] 한 실시양태에서, EPA는 올-시스 에이코사-5,8,11,14,17-펜타엔산을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, EPA는 에이코사펜타엔산 에스테르를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, EPA는 에이코사펜타엔산의 C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> 알킬 에스테르를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, EPA는 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르, 에이코사펜타엔산 메틸 에스테르, 에이코사펜타엔산 프로필 에스테르 또는 에이코사펜타엔산 부틸 에스테르를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, EPA는 올-시스 에이코사-5,8,11,14,17-펜타엔산 에틸 에스테르를 포함한다.
- [0012] 또 다른 실시양태에서, EPA는 에틸-EPA, 리튬 EPA, 모노-, 디- 또는 트리글리세리드 EPA, 또는 EPA의 임의의 다른 에스테르 또는 염의 형태, 또는 EPA의 유리 산 형태로 존재한다. EPA는 또한 2-치환된 유도체, 또는 그의 산화 속도를 늦추지만 그 외에는 그의 생물학적 작용을 어떠한 실질적인 정도로도 변화시키지 않는 다른 유도체의 형태로 존재할 수 있다.
- [0013] 또 다른 실시양태에서, 조성물은 투여량 단위 (예를 들어, 캡슐) 내에 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.
- [0014] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따라 유용한 조성물은, 존재하는 경우에, 도코사헥사엔산 (DHA) 또는 그의 유도체, 예컨대 에틸-DHA를 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% 이하 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 DHA 또는 에틸-DHA를 실질적으로 함유하지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 유용한 조성물은 DHA 또는 그의 유도체, 예컨대 DHA-E를 함유하지 않는다.

- [0015] 또 다른 실시양태에서, EPA는 본 발명에 따른 조성물에 존재하는 모든 지방산의 70 중량% 이상, 80 중량% 이상, 90 중량% 이상, 95 중량% 이상, 96 중량% 이상, 97 중량% 이상, 98 중량% 이상, 99 중량% 이상 또는 100 중량%를 구성한다.
- [0016] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따라 유용한 조성물은 총 조성물 또는 총 지방산 함량의 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% 미만으로 EPA 이외의 임의의 지방산 또는 그의 유도체를 함유한다. "EPA 이외의 지방산"의 예시적 예는 리놀렌산 (LA), 아라키돈산 (AA), 도코사헥사엔산 (DHA), 알파-리놀렌산 (ALA), 스테아라돈산 (STA), 에이코사트리엔산 (ETA) 및/또는 도코사펜타엔산 (DPA)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따라 유용한 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 2 중량%로 EPA 및/또는 DHA 이외의 총 지방산을 함유한다.
- [0017] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물은 하기 특징 중 하나 이상을 갖는다: (a) 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르가, 조성물에 존재하는 모든 지방산의 약 96 중량% 이상, 약 97 중량% 이상 또는 약 98 중량% 이상을 나타내고/거나; (b) 조성물이 약 4 중량% 이하, 약 3 중량% 이하 또는 약 2 중량% 이하의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르 이외의 총 지방산을 함유하고/거나; (c) 조성물이 약 0.6% 이하, 약 0.5% 이하 또는 약 0.4% 이하의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르 이외의 임의의 개별 지방산을 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; (e) 조성물이 약 20 ppm 이하, 약 15 ppm 이하 또는 약 10 ppm 이하의 중금속을 함유하고/거나; (f) 조성물이 약 5 ppm 이하, 약 4 ppm 이하, 약 3 ppm 이하 또는 약 2 ppm 이하의 비소를 함유하고/거나; (g) 조성물이 약 5 meq/kg 이하, 약 4 meq/kg 이하, 약 3 meq/kg 이하 또는 약 2 meq/kg 이하의 퍼옥시드 값을 갖는다.
- [0018] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 95 중량%, 96 중량% 또는 97 중량% 이상의 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% 내지 약 0.32%의 에틸 헨에이코사펜타에노에이트를 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진 조성물을 제공한다. 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 추가로 약 0.5% 이하 또는 0.05% 이하의 양으로 하나 이상의 항산화제 (예를 들어, 토코페롤) 또는 다른 불순물을 임의로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 0.4 중량%, 예를 들어 약 0.2 중량%의 토코페롤을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약 500 mg 내지 약 1 g의 조성물이 캡슐 쉘 내에 제공된다.
- [0019] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 96 중량% 이상의 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% 내지 약 0.25%의 에틸 헨에이코사펜타에노에이트를 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이들로 이루어진 조성물을 제공한다. 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-DHA를 실질적으로 함유하지 않거나 또는 함유하지 않는다. 조성물은 추가로 약 0.5% 이하 또는 0.05% 이하의 양으로 하나 이상의 항산화제 (예를 들어, 토코페롤) 또는 다른 불순물을 임의로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 0.4 중량%, 예를 들어 약 0.2 중량%의 토코페롤을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 캡슐 쉘 내에 약 500 mg 내지 약 1 g의 상기 조성물을 포함하는 투여 형태를 제공한다.
- [0020] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 96 중량%, 97 중량% 또는 98 중량% 이상의 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% 내지 약 0.20%의 에틸 헨에이코사펜타에노에이트를 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이들로 이루어진 조성물을 제공한다. 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-DHA를 실질적으로 함유하지 않거나



또는 함유하지 않는다. 조성물은 추가로 약 0.5% 이하 또는 0.05% 이하의 양으로 하나 이상의 항산화제 (예를 들어, 토코페롤) 또는 다른 불순물을 임의로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 0.4 중량%, 예를 들어 약 0.2 중량%의 토코페롤을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 캡슐 내에 약 500 mg 내지 약 1 g의 상기 조성물을 포함하는 투여 형태를 제공한다.

[0021] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈청, 혈장 및/또는 적혈구 (RBC) EPA 수준을 증가시키는 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈청, 혈장 및/또는 적혈구 (RBC) EPA 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 대상체에게 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 42, 약 45 또는 약 50일 이상의 기간 동안 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 경구 투여할 때, 상기 대상체는 혈청, 혈장 및/또는 RBC EPA에서 약 2배 이상, 약 3배 이상, 약 3.5배 이상, 약 3.75배 이상 또는 약 4배 이상의 변화 (기준선 EPA 수준으로 나눈 최종 절대 EPA 수준)를 나타낸다. 한 실시양태에서, 방법은 상기 투여 단계 전에 혈청, 혈장 및/또는 적혈구 (RBC) EPA의 증가를 필요로 하는 환자를 확인하는 단계를 포함한다. 관련된 실시양태에서, 대상체는 약 50  $\mu\text{g/g}$  이하의 기준선 EPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 하루에 약 2 g 내지 약 4 g의 상기 조성물을 제공받는다. 또 다른 실시양태에서, 상기에 따라 대상체에게 조성물을 투여할 때, 상기 대상체는 DHA, AA 및/또는 DGLA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준의 감소를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 상기에 따라 대상체에게 조성물을 투여할 때, 상기 대상체는 DPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준의 증가를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 상기에 따라 대상체에게 조성물을 투여할 때, DHA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 16% 이상 감소하고/거나, DGLA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 31% 이상 감소하고/거나, AA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 20% 이상 감소하고/거나, DPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 130%를 초과하여 증가한다.

[0022] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 증가된 혈청, 혈장 및/또는 적혈구 (RBC) EPA 수준을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈청, 혈장 및/또는 RBC EPA 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 관련된 실시양태에서, 대상체에게 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 42, 약 45 또는 약 50일 이상의 기간 동안 조성물을 투여할 때, 상기 대상체는 혈장, 혈청 및/또는 RBC EPA 수준에서 기준선과 비교하여 약 100% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상, 약 250% 이상, 약 300% 이상, 약 350% 이상 또는 약 400% 이상의 증가 (기준선 EPA 수준으로 나눈 기준선으로부터의 EPA 수준의 변화)를 나타낸다. 관련된 실시양태에서, 대상체는 약 50  $\mu\text{g/g}$  이하의 기준선 EPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 하루에 약 2 g 내지 약 4 g의 상기 조성물을 제공받는다. 또 다른 실시양태에서, 상기에 따라 대상체에게 조성물을 투여할 때, 상기 대상체는 DHA, AA 및/또는 DGLA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준의 감소를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 상기에 따라 대상체에게 조성물을 투여할 때, 상기 대상체는 DPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준의 증가를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 상기에 따라 대상체에게 조성물을 투여할 때, DHA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 16% 이상 감소하고/거나, DGLA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 31% 이상 감소하고/거나, AA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 20% 이상 감소하고/거나, DPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 130%를 초과하여 증가한다.

[0023] 관련된 실시양태에서, 대상체에게 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45 또는 약 50 일 이상의 기간 동안 하루에 약 2 내지 약 4 g의 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 경구 투여할 때, 상기 대상체는 혈청, 혈장 및/또는 RBC EPA에서 기준선과 비교하여 약 10  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 15  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 20  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 25  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 30  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 35  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 40  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 45  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 50  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 75  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 약 100  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가, 또는 약 150  $\mu\text{g/g}$  이상의 증가를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 상기에 따라 대상체에게 조성물을 투여할 때, 상기 대상체는 DHA, AA 및/또는 DGLA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준의 감소를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 상기에 따라 대상체에게 조성물을 투여할 때, 상기 대상체는 DPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준의 증가를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 상기에 따라 대상체에게 조성물을 투여할 때, DHA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 16% 이상 감소하고/거나, DGLA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 31% 이상 감소하고/거나, AA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 20% 이상 감소하고/거나, DPA 혈장, 혈청 및/또는 RBC 수준은 130%를 초과하여 증가한다.

[0024] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 요법을 개시하기 전에 2주, 3주, 4주, 6주 또는 12주 동안 오메가-3 지방산 요법 또는 보충 중이 아니다.

[0025] 한 실시양태에서, 본 발명은 심혈관-관련 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 심혈관-관련 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 본원에서 용

어 "심혈관-관련 질환"은 심장 또는 혈관 (즉, 동맥 및 정맥)의 임의의 질환 또는 장애 또는 그의 임의의 증상을 지칭한다. 심혈관-관련 질환 및 장애의 비제한적 예는 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 혼합형 이상지혈증, 관상동맥 심장 질환, 혈관 질환, 졸증, 아테롬성동맥경화증, 부정맥, 고혈압, 심근경색 및 다른 심혈관 사건을 포함한다.

[0026] 주어진 질환 또는 장애와 관련된 용어 "치료"는, 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 초래된 상태를 완화시키는 것, 예를 들어 질환 또는 장애의 증상을 완화, 예방 또는 치료하는 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 주어진 질환 또는 장애와 관련된 용어 "예방"은, 아무 것도 발생하지 않은 경우에 질환 발병의 개시를 예방하는 것, 장애 또는 질환에 취약할 수 있지만 아직 상기 장애 또는 질환을 갖는 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 장애가 발병하는 것을 예방하는 것, 및/또는 이미 존재하는 경우에는 추가 질환/장애 발병을 예방하는 것을 의미한다.

[0027] 한 실시양태에서, 본 발명은 혈액 지질 요법을 필요로 하는 대상체 또는 대상체 군에 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 혈액 지질 요법의 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 대상체 또는 대상체 군은 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 혼합형 이상지혈증 및/또는 매우 높은 트리글리세리드를 갖는다.

[0028] 또 다른 실시양태에서, 치료될 대상체 또는 대상체 군은 식후 또는 공복에 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 트리글리세리드 수준 (또는 대상체 군의 경우에 평균 또는 중앙값 기준선 트리글리세리드 수준)을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체 또는 대상체 군은 스타틴 요법에도 불구하고 약 40 mg/dl 내지 약 100 mg/dl의 기준선 LDL-C 수준 (또는, 평균 또는 중앙값 기준선 LDL-C 수준)을 갖는다.

[0029] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상체 또는 대상체 군은 동시 스타틴 요법, 예를 들어 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴 요법 (에제티미브의 존재 또는 부재 하에) 중이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 초순수 EPA 요법의 개시 시점에 안정한 동시 스타틴 요법을 받는다.

[0030] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 대상체 또는 대상체 군은 약  $45 \text{ kg/m}^2$  이하의 체질량 지수 (BMI 또는 평균 BMI)를 갖는다.

[0031] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 안정한 스타틴 요법 중이고 트리글리세리드 저하 요법을 필요로 하는 대상체를 확인하는 것, 상기 대상체에게 하루에 약 1 g 내지 약 4 g의 EPA를 포함하는 제약상 허용되는 조성물 (예를 들어, 초순수 E-EPA)을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체에게 조성물을 투여할 때 상기 대상체가 공복 트리글리세리드에서 대조군과 비교하여 임상적으로 유의한 감소를 나타내는 것인, 안정한 스타틴 요법 중이고 트리글리세리드 저하 요법을 필요로 하는 대상체에서 LDL 제어를 유지하는 방법을 제공한다. 본 발명의 문맥에서, 용어 "공복 트리글리세리드에서의 임상적으로 유의한 감소"는 유해 심장혈관 사건의 위험 감소에 해당하는 양의 트리글리세리드 감소를 의미한다. 전형적으로, 트리글리세리드에서 각각의 10 mg/dl 감소는 사망, 심근경색 및 재발성 급성 관상동맥 증후군의 1.6% 더 낮은 위험을 일으킨다. 예를 들어, 문헌 [Miller et al., Impact of triglyceride level beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. JACC Vol. 51. No. 7 (2008)] (본원에 참조로 포함됨)을 참조한다. 따라서, 한 실시양태에서, "공복 트리글리세리드에서의 임상적으로 유의한 감소"는 10 mg/dl의 감소를 의미한다. 본 발명의 문맥에서, 용어 "LDL 제어를 유지하는"은 요법 동안 LDL 수준에 어떠한 임상적으로 유의한 유해 변화도 없음을 의미한다.

[0032] 한 실시양태에서, 본 발명은, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 기준선 공복 트리글리세리드를 갖고 안정한 스타틴 요법 중인 대상체에게 약 1 g 내지 약 4 g의 EPA (예를 들어, 초순수 EPA)를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 상기 대상체가 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정한 스타틴 요법을 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 대상체가 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 갖고 안정한 스타틴 요법 중인 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 ("적격화 기간") 스타틴 (예를 들어, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴)의 안정한 1일 용량을 제공받는 것을 의미한다. 예를 들



어, 안정적인 스타틴 요법 중인 대상체 또는 대조 대상체는 기준선 공복 트리글리세리드 측정 직전 적어도 4주 동안 일정한 1일 (즉, 매일 동일한 용량) 스타틴 용량을 제공받을 것이다. 한 실시양태에서, 대상체 및 대조 대상체의 LDL-C는 적격화 기간 동안 약 40 mg/dl 내지 약 100 mg/dl로 유지된다. 이어서, 대상체 및 대조 대상체는 기준선 이후 12주 기간 동안 이들의 안정적인 스타틴 용량을 계속 제공받는다.

[0033] 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. 또 다른 실시양태에서, 대상체 (및 임의로는 대조 대상체)는 안정적인 스타틴 요법에도 불구하고 약 40 mg/dl 내지 약 100 mg/dl의 기준선 LDL-C 수준을 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체 및/또는 대조 대상체는 약  $45 \text{ kg/m}^2$  이하의 체질량 지수 (BMI; 또는 평균 BMI)를 갖는다.

[0034] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드를 갖고 안정적인 스타틴 요법 중인 대상체 군의 구성원에게 하루에 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체 군의 구성원에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 상기 대상체 군이 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정적인 스타틴 요법을 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 군이 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 갖고 안정적인 스타틴 요법 중인 대상체 군에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다. 관련된 실시양태에서, 안정적인 스타틴 요법은 대상체 군이 기준선 공복 트리글리세리드 측정 직전에 4주 동안 약 40 mg/dl 이상 및 약 100 mg/dl 이하의 평균 LDL-C 수준을 갖도록 하기에 충분할 것이다.

[0035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고 안정적인 스타틴 요법 중인 대상체 군의 구성원에게 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체 군의 구성원에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 대상체 군이 (a) 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정적인 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 평균 공복 트리글리세리드를 나타내고, (b) 기준선과 비교하여 평균 혈청 LDL-C 수준의 증가를 나타내지 않고, 대조 대상체가 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 안정적인 스타틴 요법 중인 대상체 군에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0036] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고 안정적인 스타틴 요법 중인 대상체에게 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 상기 대상체가 (a) 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정적인 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) 기준선과 비교하여 혈청 LDL-C 수준의 증가를 나타내지 않고, 대조 대상체가 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 안정적인 스타틴 요법 중인 대상체에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고 안정적인 스타틴 요법 중인 대상체 군의 구성원에게 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체 군의 구성원에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 상기 대상체 군이 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정적인 스타틴 요법을 유지한 대조 대상체

군과 비교하여 (a) 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 혈장 또는 혈청 LDL-C 수준을 나타내고, 대조 대상체가 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 요법 중인 대상체 군에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 약 200 mg/dl 내지 약 500 mg/dl의 평균 기준선 공복 트리글리세리드 수준을 갖고 안정한 스타틴 요법 중인 대상체 군의 구성원에게 약 1 g 내지 약 4 g의 초순수 EPA를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 대상체 군의 구성원에게 약 12주의 기간 동안 매일 조성물을 투여하였을 때 상기 대상체 군이 약 12주의 기간 동안 초순수 EPA를 수반하지 않는 안정한 스타틴 요법을 유지한 대조 대상체 군과 비교하여 (a) 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 혈장 또는 혈청 LDL-C 수준을 나타내고, 대조 대상체 군이 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 요법 중인 대상체 군에서 트리글리세리드를 저하시키는 방법을 제공한다.

[0039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 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.

[0040] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 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 경우에 그의 평균)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 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. 한 이러한 실시양태에서, 유리 혈장 EPA 및/또는 총 지방산 수준은 요법 개시 전에 측정된다.

[0041] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 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.

[0042] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 대상체 또는 대상체 군은 약 150 µg/ml 이하, 약 125 µg/ml 이하, 약 100 µg/ml 이하, 약 95 µg/ml 이하, 약 75 µg/ml 이하, 약 60 µg/ml 이하, 약 50 µg/ml 이하, 약 40 µg/ml 이하, 약 30 µg/ml 이하 또는 약 25 µg/ml 이하의 공복 기준선 혈장, 혈청 또는 적혈구 막 EPA 수준을 나타낸다.

[0043] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 요법 개시 전에 대상체의 (또는 대상체 군의 평균) 기준선 지질 프로파일을 측정하는 단계를 포함한다. 또 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; 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; 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; 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; 및/또는 약 30 내지 약 300 mg/dl, 예를 들어 약 40 mg/dl 이상, 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.

- [0044] 관련된 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:
- [0045] (a) 기준선과 비교하여 감소된 트리글리세리드 수준;
- [0046] (b) 기준선과 비교하여 감소된 Apo B 수준;
- [0047] (c) 기준선과 비교하여 증가된 HDL-C 수준;
- [0048] (d) 기준선과 비교하여 증가되지 않은 LDL-C 수준;
- [0049] (e) 기준선과 비교하여 LDL-C 수준의 감소;
- [0050] (f) 기준선과 비교하여 비-HDL-C 수준의 감소;
- [0051] (g) 기준선과 비교하여 vLDL 수준의 감소;
- [0052] (h) 기준선과 비교하여 apo A-I 수준의 증가;
- [0053] (i) 기준선과 비교하여 apo A-I/apo B 비율의 증가;
- [0054] (j) 기준선과 비교하여 지단백질 a 수준의 감소;
- [0055] (k) 기준선과 비교하여 LDL 입자 수의 감소;
- [0056] (l) 기준선과 비교하여 LDL 크기의 감소;
- [0057] (m) 기준선과 비교하여 램넌트-유사 입자 콜레스테롤의 감소;
- [0058] (n) 기준선과 비교하여 산화된 LDL의 감소;
- [0059] (o) 기준선과 비교하여 공복 혈장 혈당 (FPG)의 감소;
- [0060] (p) 기준선과 비교하여 헤모글로빈 A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)의 감소;
- [0061] (q) 기준선과 비교하여 항상성 모델 인슐린 저항성의 감소;
- [0062] (r) 기준선과 비교하여 지단백질 연관 포스포리파제 A<sub>2</sub>의 감소;
- [0063] (s) 기준선과 비교하여 세포내 부착 분자-1의 감소;
- [0064] (t) 기준선과 비교하여 인터류킨-2의 감소;
- [0065] (u) 기준선과 비교하여 플라스미노겐 활성화제 억제제-1의 감소;
- [0066] (v) 기준선과 비교하여 고감도 C-반응성 단백질 (hsCRP)의 감소;
- [0067] (w) 기준선과 비교하여 혈장 또는 혈청 인지질 EPA의 증가;
- [0068] (x) 기준선과 비교하여 적혈구 막 EPA의 증가; 및/또는
- [0069] (y) 기준선과 비교하여 도코사헥사엔산(DHA), 도코사헵타엔산(DPA), 아라키돈산(AA), 팔미트산(PA), 스테아리돈산(SA) 또는 올레산(OA)의 혈장, 혈청 인지질 및/또는 적혈구 함량 중 하나 이상의 감소 또는 증가.
- [0070] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체 또는 대상체 군에 투여하기 전에 상기 (a) 내지 (y)에 기재된 하나 이상의 마커의 기준선 수준을 측정하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 내지 (y)에 기재된 하나 이상의 마커의 기준선 수준을 측정한 후에 대상체에게 본원에 개시된 조성물을 투여하고, 후속적으로 상기 하나 이상의 마커의 추가 측정을 실시하는 것을 포함한다.
- [0071] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물로, 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 바로 위에 기재된 결과 (a) 내지 (y) 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.

- [0072] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물로 치료시, 대상체 또는 대상체 군은 하기 결과 중 하나 이상을 나타낸다:
- [0073] (a) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상 또는 약 75% 이상의 트리글리세리드 수준의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0074] (b) 기준선과 비교하여 비-HDL-C 수준의 30% 미만의 증가, 20% 미만의 증가, 10% 미만의 증가, 5% 미만의 증가 또는 증가하지 않음, 또는 약 1% 이상, 약 3% 이상, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상 또는 약 75% 이상의 비-HDL-C 수준의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0075] (c) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상 또는 약 75% 이상의 HDL-C 수준의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0076] (d) 기준선과 비교하여 LDL-C 수준의 30% 미만의 증가, 20% 미만의 증가, 10% 미만의 증가, 5% 미만의 증가 또는 증가하지 않음, 또는 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상 또는 약 75% 이상의 LDL-C 수준의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0077] (e) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상 또는 약 75% 이상의 Apo B 수준의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0078] (f) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 vLDL 수준의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0079] (g) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 apo A-I 수준의 증가 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0080] (h) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 apo A-I/apo B 비율의 증가 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0081] (i) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 지단백질(a) 수준의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0082] (j) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 평균 LDL 입자 수의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0083] (k) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 평균 LDL 입자 크기의 증가 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0084] (l) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 렘넌트-유사 입자 콜레스테롤의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);
- [0085] (m) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상,

약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 산화된 LDL의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0086] (n) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 공복 혈장 혈당 (FPG)의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0087] (o) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상 또는 약 50% 이상의 헤모글로빈 A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0088] (p) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 항상성 모델 지수 인슐린 저항성의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0089] (q) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 지단백질 연관 포스포리파제 A2의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0090] (r) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 세포내 부착 분자-1의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0091] (s) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 인터류킨-2의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0092] (t) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 플라스미노겐 활성화제 억제제 -1의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0093] (u) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 또는 약 100% 이상의 고감도 C-반응성 단백질 (hsCRP)의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0094] (v) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 100% 이상, 약 200% 이상 또는 약 400% 이상의 혈장, 혈청 인지질 또는 RBC EPA의 증가 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0095] (w) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 100% 이상, 약 200% 이상 또는 약 400% 이상의 혈장, 혈청 인지질 및/또는 RBC 막 EPA의 증가 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %);

[0096] (x) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상 또는 약 75% 이상의 혈장, 혈청 인지질 및/또는 RBC DHA, DPA, AA, PA 및/또는 OA 중 하나 이상의 감소 또는 증가 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %); 및/또는

[0097] (y) 기준선과 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상 또는 약 75% 이상의 총 콜레스테롤의 감소 (실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %).

[0098] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체 또는 대상체 군에 투여하기 전에 (a) 내지 (y)에 기재된 하나 이상의 마커의 기준선 수준을 측정하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 내지 (y)에 기재된 하나 이상의 마커의 기준선 수준을 측정한 후에 대상체에게 본원에 개시된 조성물을 투여하고, 후속적으로 비교를 위해 기준선에서 측정한 바와 같이 하나 이상의 마커의 제2 측정을 실시하는 것을 포함한다.

[0099] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물로, 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 대상체군은 바로 위에 기재된 결과 (a) 내지 (y) 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 26개 모두 또는 그 이상을 나타낸다.

[0100] 파라미터 (a) 내지 (y)는 임의의 임상적으로 허용되는 방법에 따라 측정할 수 있다. 예를 들어, 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, HDL-C 및 공복 혈당은 혈청으로부터 샘플링할 수 있고, 표준 광도측정 기술을 이용하여 분석할 수 있다. VLDL-TG, LDL-C 및 VLDL-C는 정제용 초원심분리에 의한 혈청 지단백질 분획화, 및 굴절률측정 또는 분석적 초원심분리 방법에 의한 후속 정량 분석을 이용하여 계산 또는 측정할 수 있다. Apo A1, Apo B 및 hsCRP는 혈청으로부터 표준 혼탁측정 기술을 이용하여 측정할 수 있다. 지단백질 (a)는 혈청으로부터 표준 비탁 면역검정 기술을 이용하여 측정할 수 있다. LDL 입자 수 및 입자 크기는 핵 자기 공명 (NMR) 분광측정법을 이용하여 측정할 수 있다. 잔유물 지단백질 및 LDL-포스포리파제 A2는 각각 EDTA 혈장 또는 혈청 및 혈청으로부터, 효소적 면역분리 기술을 이용하여 측정할 수 있다. 산화된 LDL, 세포간 부착 분자-1 및 인터류킨-2 수준은 혈청으로부터 표준 효소 면역검정 기술을 이용하여 측정할 수 있다. 이들 기술은 표준 교재, 예를 들어 문헌 [Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6<sup>th</sup> Ed. (Burtis, Ashwood and Bortter Eds.), WB Saunders Company]에 상세히 기재되어 있다.

[0101] 한 실시양태에서, 대상체를 혈액 샘플 수집 전 12시간 이하 동안, 예를 들어 약 10시간 동안 단식시킨다.

[0102] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 원발성 고콜레스테롤혈증 및/또는 혼합형 이상지혈증 (프레드릭슨 제IIa형 및 제IIb형)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 하나 이상의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 원발성 고콜레스테롤혈증 및/또는 혼합형 이상지혈증 (프레드릭슨 제IIa형 및 제IIb형)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 관련된 실시양태에서, 본 발명은 스타틴 또는 니아신 연장-방출 단독요법으로의 치료가 부적절한 것으로 간주되는 경우 (프레드릭슨 제IV형 고지혈증)에 대상체 또는 대상체들에서 트리글리세리드 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0103] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 심근경색의 병력이 있는 환자에게 본원에 개시된 하나 이상의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 재발성 비치명적 심근경색을 치료하거나 그의 위험을 예방하는 방법을 제공한다.

[0104] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 아테롬성동맥경화성 질환의 진행을 더디게 하거나 그의 퇴행을 촉진시키는 것을 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 하나 이상의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 아테롬성동맥경화성 질환의 진행을 더디게 하거나 그의 퇴행을 촉진시키는 방법을 제공한다.

[0105] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 매우 높은 혈청 트리글리세리드 수준 (예를 들어, 제IV형 및 제V형 고지혈증)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 하나 이상의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 매우 높은 혈청 트리글리세리드 수준 (예를 들어, 제IV형 및 제V형 고지혈증)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0106] 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 약 1 mg 내지 약 10,000 mg, 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 에틸-에이

코사펜타엔산의 1일 용량을 제공하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다.

- [0107] 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 전통적인 서구식 식이를 소비하는 대상체 또는 대상체들의 치료에 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은, 대상체를 서구식 식이 소비자 또는 신중한 식이 소비자로서 확인한 다음, 대상체가 서구식 식이 소비자로 여겨지는 경우에 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 본원에서 용어 "서구식 식이"는 일반적으로 총 칼로리에 대한 백분율로서 약 45% 내지 약 50%의 탄수화물, 약 35% 내지 약 40%의 지방, 및 약 10% 내지 약 15%의 단백질로 구성된 전형적 식이를 지칭한다. 서구식 식이는 대안적으로 또는 부가적으로 적색 및 가공 육류, 단 음식, 정제된 곡류 및 디저트류에 대한 비교적 높은 섭취율, 예를 들어 총 칼로리의 50% 초과, 60% 초과 또는 70% 초과가 이들 공급원으로부터 오는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0108] 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 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 또는 대상체들의 치료에 사용된다.
- [0109] 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 식이 공급원으로부터 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 또는 대상체들의 치료에 사용된다.
- [0110] 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 식이 공급원으로부터 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 (조합됨)를 소비하는 대상체 또는 대상체들의 치료에 사용된다.
- [0111] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 하루에 1회 또는 2회 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 약 500 mg 내지 약 1 g을 각각 함유하는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 캡슐이 대상체에게 매일 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 약 1 g을 각각 함유하는 1개 또는 2개의 캡슐이 대상체에게 아침에, 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.
- [0112] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 대상체는 피브레이트 또는 니트레이트 요법 중이 아니다.
- [0113] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 유용한 조성물은 경구 전달가능하다. 본원에서 용어 "경구 전달 가능한" 또는 "경구 투여"는, 치료제 또는 그의 조성물 (이는 이것이 삼켜지는지 여부에 상관없이 대상체의 입에 위치함)의 대상체로의 임의의 전달 형태를 포함한다. 따라서, "경구 투여"는 흡입 및 설하 투여, 뿐만 아니라 식도 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 조성물은 캡슐, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐 내에 존재한다.
- [0114] 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 지칭한다. 이러한 투여 단위는 하루에 1회 내지 수회 (즉, 1 내지 약 10회, 1 내지 8회, 1 내지 6회, 1 내지 4회, 또는 1 내지 2회), 또는 치료 반응을 도출하기 위해 필요한 만큼 많은 횟수로 투여될 수 있다.
- [0115] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 약 500 mg/dl 내지 약 1500 mg/dl의 공복 기준선 트리글리세리드 수준을 갖는 대상체를 제공하고, 상기 대상체에게 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 중등도 내지 중증 고트리글리세리드혈증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 중등도 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, 여기서 상기 조성물은 도코사헥사엔산을 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0116] 또 다른 실시양태에서, 치료될 대상체는 당뇨병을 앓는다.
- [0117] 실시예
- [0118] 하기 실시예는 단지 예시적 목적을 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0119] 실시예 1
- [0120] 노화 관련 손상 (AAMI)을 앓는 대상체에서의 E-EPA의 단일 중심, 이중 맹검, 무작위, 병행-군, 위약 제어된 용량-범위 연구를 수행하였다. 1차 목표는 6주의 기간에 걸쳐 전산화된 시험 배터리에서 주의력 과제에 의해 측

정시, AAMI를 앓는 대상체에서의 인지 수행에 대한 에틸-EPA 대 위약의 효과를 조사하는 것이었다. 2차 목표는:

- [0121] (1) 전산화된 인지 배터리에서 6주에 걸쳐 하기 시험에 대한 E-EPA 대 위약의 효과: 주의 과제의 연속성; 작업 기억 과제의 품질; 에피소드 기억 과제의 품질; 주의 과제의 속도를 조사하고;
- [0122] (2) 일상적인 임상 실험실 시험, 유해 사례 (AE) 모니터링 및 활력 징후로부터 E-EPA 대 위약의 안전성 및 허용성을 평가하고;
- [0123] (3) 혈장 및 적혈구 막 내의 필수 지방산의 측정에 의해 인지 종점에 대한 E-EPA의 잠재적 용량-효과 관계를 평가하는 것이었다. 94명의 대상체를 무작위 분류하였다.
- [0124] 연구 계획은 하기와 같이, 균형 블록 설계 (군 당 24명의 대상체)에서 6주 동안 4개의 가능한 치료군 중 1개에 무작위로 할당될 96명의 대상체를 등록시키는 것이었다:
- [0125] 1. 1일 에틸-EPA 1 g
- [0126] 2. 1일 에틸-EPA 2 g
- [0127] 3. 1일 에틸-EPA 4 g
- [0128] 4. 1일 위약 (파라핀 오일)
- [0129] 에틸-EPA를 >96% 순도의 에틸-EPA, 0.25 중량% 내지 0.38 중량%의 에틸 옥타데카테트라에노에이트, 0.075 중량% 내지 0.15 중량%의 에틸 노나에카펜타에노에이트, 0.25 중량% 내지 0.35 중량%의 에틸 아라키도네이트, 0.3 중량% 내지 0.4 중량%의 에틸 에이코사테트라에노에이트 (ETA-E), 0.075% 내지 0.15% 에틸 헨에이코사펜타에노에이트 및 항산화제로서 0.2%의 d1- -토코페롤을 제공하는 500 mg 연질 겔 캡슐로서 제공하였다. 매칭되는 위약 캡슐은 액상 파라핀 467 g 및 0.2% d1- -토코페롤을 함유하였다. 위약군은 동일한 대상체 수 (8)가 1 g, 2 g 또는 4 g의 위약에 할당되도록 추가로 무작위 분류하였다. 연구 약물은 가벼운 스낵 또는 음식과 함께 분할 용량으로서 1일 2회 (BID) 복용되었다 (예를 들어, 1 g 용량의 경우에, 500 mg을 아침에 제공하고, 추가로 500 mg을 저녁에 제공함).
- [0130] 연구는 스크리닝 방문, 트레이닝 방문, 및 4회의 연구 방문으로 이루어진다. 스크리닝 방문에서, 대상체 부합성은 인지 시험 (구두 쌍 연상 학습 [PAL] 하위규모, 어휘 하위검사, 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 결정하였다. 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.
- [0131] 포함 기준
- [0132] 1. 문서 사전 동의.
- [0133] 2. 50세 내지 70세의 남성 및 여성 지원자.
- [0134] 3. MAC-Q 양케이트에서 25 이상의 점수에 의해 결정된, 소개 후 개인의 이름을 기억하기가 어려움, 물건을 잃어버림, 구입할 다수의 품목 또는 수행할 다수의 과제를 기억하기가 어려움, 전화 번호 또는 우편 번호를 기억하는 문제, 및 정보를 신속하게 또는 주의를 환기한 후에 상기해내기가 어려움과 같은 매일의 문제에 반영되는 자가-보고된 기억 상실의 호소증상. 기억 상실의 발병은 최근 몇 개월 내의 갑작스러운 악화 없이 점진적인 것으로 설명되는 것이었다.
- [0135] 4. 웨슬러(Wechsler) 기억 척도의 PAL 하위세트로부터 13 내지 20의 총 점수에 의해 결정된, 연령-매칭된 노인 집단의 평균보다 1 표준 편차 (SD) 이상 낮은 점수를 갖는 주관적 및 객관적 인지 장애의 소유.
- [0136] 5. 웨슬러 성인 지능 척도 (WAIS)의 어휘 하위검사에서 9 이상의 조정 점수 (32 이상의 원점수)에 의해 결정된 적당한 지적 기능의 증거.
- [0137] 6. MMSE에서 24 이상의 점수에 의해 결정된 치매의 부재.
- [0138] 7. 비흡연자 또는 3개월 초과 금연자.
- [0139] 8. 센터에 다닐 수 있고, 연구 지속기간 동안 다니는 것을 계속하고 연구의 실행 계획에 따를 수 있을 것으로

연구 조사원이 판단한 자.

9. 체질량 지수 (BMI)  $<29.5 \text{ kg/m}^2$ .

제외 기준

1. 임상시험용 의약 투약 요구사항에 따를 것 같지 않거나 따를 수 없는 자.

2. MINI / DSM-IV 편집 (TR) 기준에 따라 정의된 주요 우울 장애, 알츠하이머 또는 혈관성 치매의 진단.

3. 인지 기능에 영향을 미칠 수 있는 신경계 또는 정신 장애의 과거 또는 현재 병력.

4. 염증성 위장 질환, 예컨대 크론병 또는 궤양성 결장염의 과거 또는 현재 병력.

5. 적극 치료가 요구되는 변비.

6. 기저 세포 암종의 진단을 제외한, 암의 현재 또는 이전 병력.

7. 12-리드 ECG에 의해 측정된 임상적으로 유의한 심장 이상의 임의의 병력 또는 증거.

8. 연구 조사원의 의견에서 연구에 참여하였을 때 대상체를 위험하게 할 수 있거나 또는 연구 결과에 영향을 미치거나 연구에 참여하기 위한 대상체의 능력에 영향을 미칠 수 있는, 적당하게 제어되지 않는 임의의 다른 의학 적 상태 또는 병발성 질병.

9. 연구 조사원의 의견에서 연구를 위한 대상체의 적합성에 영향을 미치는, 스크리닝에서의 임상적으로 유의한 비정상적인 스크리닝 실험실 결과 (혈액학, 생화학) 또는 이 집단에 대해 정상적인 범위를 벗어난 활력 징후.

10. 기준선 방문의 4주 이내의 의학 적 상태를 위해 처방된 의약에 대한 임의의 변화.

11. 기준선 방문의 4주 이내 또는 연구 치료 기간 동안의 오메가-3 보충.

12. 현재 복용 중인 항응고제 또는 325 mg 초과 의 아스피린 1일 용량.

13. 기준선 방문의 2주 이내 또는 6-주 치료 기간 동안 오피에이트 또는 항히스타민제를 함유하는 기침 또는 감기 치료.

14. 연구 약물 또는 위약의 임의의 성분에 대한 공지된 알레르기.

임의의 대상체는 그의 또는 그의 법적 보호자의 요구에 의하여, 또는 연구 조사원의 자유재량으로, 계속 참여 중인 대상체가 그의 최적 관심대상에 있지 않은 경우에, 또는 심각하거나 예기치 못한 AE의 사건에서 언제든지 연구로부터 탈퇴시킬 수 있다. 대상체 결과 및 탈퇴 이유를 기록하는 데 모든 합리적인 노력을 다하였다. 임 의의 진행중인 AE는 사건이 해결되거나, 안정화되거나 또는 달리 설명될 때까지 추적하였다. 탈퇴한 대상체는 대체되지 않았다. 대상체는 카탈렌트 파마 솔루션(Catalent Pharma Solution)에 의해 생성되고 약물 포장에 사 용된, 미리 결정된 무작위 분류 목록에 따른 고유 확인 번호를 할당받았다.

연구 약물을 6주 동안 식품과 함께 분할 용량으로서 1일 2회 경구 투여하였다. 대상체를 6개의 가능한 치료군 (표 1) 중 1개로 무작위 분류하였다.

<표 1> 치료군

군	용량 (g)	연구 약물	투여 형태 (연질 겔 캡슐)
군	용량 (g)	연구 약물	투여 형태 (연질 겔 캡슐)
활성 1	1	에틸 -EPA	1 x 500 mg BID
활성 2	2	에틸 -EPA	2 x 500 mg BID
활성 3	4	에틸 -EPA	4 x 500 mg BID
위약 1	1	파라핀 오일	1 x 500 mg BID
위약 2	2	파라핀 오일	2 x 500 mg BID
위약 3	4	파라핀 오일	4 x 500 mg BID

BID = 1일 2회, 에틸-EPA = 에틸-에이코사펜타엔산

연구 약물을 방문 3, 4 및 5에 분배하였고; 방문 3과 각각의 후속 방문 사이의 최대 기간은 다음과 같았다:

- [0161] · 방문 3에서 방문 4 (방문 3으로부터 2주  $\pm$ 2일).
- [0162] · 방문 3에서 방문 5 (방문 3으로부터 4주  $\pm$ 2일).
- [0163] · 방문 3에서 방문 6 (방문 3으로부터 6주  $\pm$ 2일).
- [0164] 모든 치료 팩은 연구 전체에 걸쳐 대상체 및 연구 조사원 맹검 상태를 유지하기 위해, 외양에서 동일했다. 연구 조사원, 스폰서/임상 연구 구성 인원 및 대상체는 본 연구 전체에 걸쳐 맹검 상태로 남았다. 연구 조사원은 의학적으로 반드시 필요한 것으로 여겨지는 경우에는 개별 대상체의 맹검 상태를 해제하는 것을 허용하였다. 맹검 상태를 해제하기 위한 과정이 하기 약술되어 있다.
- [0165] 오메가-3 보충은 적어도 기준선 방문 (방문 3) 4주 전에 중단되어야 했다. 오피에이트 또는 항히스타민제를 함유하는 기침 및 인플루엔자 치료는 기준선 방문 (방문 3) 2주 전에 중단되어야 했고, 연구 지속기간 동안 허용되지 않았다.
- [0166] 기존 의약은 기준선 방문 (방문 3) 4주 전에 안정해야 했고, 용량은 연구 지속기간 동안 유지되었다. 용량 변화가 절대적으로 필요한 경우에는 이를 전자 증례 보고 형식 (eCRF)으로 기록하였다.
- [0167] 연구 동안 항응고제 의약을 필요로 한 대상체는 탈퇴될 것이었다. 심리학적 상담 또는 요법이 연구의 결과를 방해할 수 있기 때문에, 이는 연구 지속기간 동안 허용되지 않았다. 미사용된 연구 약물은 연구 지역으로 반환되었다. 처방된 용량의 80% 미만을 사용한 대상체는 비-순응적인 것으로 간주하였다.
- [0168] 스크리닝에서 인지 시험 및 연구에 대한 적합성을 구두 쌍 연상 1 (웍슬러 기억 척도), WAIS의 어휘 하위검사, MAC-Q, MMSE 및 MINI (DSM-IV 섹션 1 및 2, 및 기분저하증)를 이용하여 평가하였다.
- [0169] CDR 전산화 인지 평가 시스템으로부터의 과제 선택은 방문 2 (트레이닝 방문), 방문 3 (기준선), 방문 4 (제14일), 방문 5 (제28일) 및 방문 6 (제42일)에 부여되었다 (프로토콜의 부록 8). 병행 형태의 시험이 각각의 시험 세션에 제시되었다. 모든 과제는 컴퓨터-제어되고, 정보는 고해상도 모니터 상에 제시되고, 반응은 2개의 버튼 (하나는 '아니오'로, 다른 하나는 '예'로 표시함)을 포함하는 반응 모델을 통해 기록하였다. 5개의 CDR 종합 점수를 1차/2차 결과 변수로서 이용하였다.
- [0170] 과제 제목은 다음과 같다:
- [0171] · 단어 제시 · 수치 작업 기억
- [0172] · 즉시 단어 상기 · 지연된 단어 상기
- [0173] · 그림 제시 · 단어 재인
- [0174] · 단순 반응 시간 · 그림 재인
- [0175] · 숫자 각성 · 기분 및 각성도의 본드-레이더(Bond-Lader) 시각적 아날로그 척도
- [0176] · 선택 반응 시간 · 컴퓨터 마우스를 이용한 스크리닝
- [0177] · 공간 작업 기억
- [0178] 접근법의 일관성을 보장하기 위해, 인지 시험 및 CDR 시험 배터리에 대한 모든 트레이닝을 연구 지역 스태프 및 연구 대상체에게 제공하였다. 각각의 변수의 결과를 CDR에 의해 개발된 기기 인터페이스를 사용하여 자동적으로 기록하였다.
- [0179] AE는 의약품과 관련된 것으로 간주되든지 아니든지 의약품의 사용과 일시적으로 관련된 임의의 부적당한 의학적 사건으로 규정되었다.
- [0180] 연구 조사원은 AE의 검출 및 문서화를 책임졌다. 각 방문에서 대상체에게 비-유도성 질문에 의해 AE에 대해 질문하였다. AE는 대상체가 문서 사전 동의를 제공받고 참여할 자격이 있는 것으로 간주된 시간으로부터 치료 기간의 완료까지 기록하였다. 치료 기간의 종료시에 진행중인 AE는 해결되거나 기준선 또는 정상치로 복귀할 때까지, 또는 사건이 연구 약물에 관련되지 않은 것으로 간주될 때까지 추적하였다.
- [0181] 심각한 유해 사례 (SAE)는 임의의 용량에서 다음과 같은 임의의 AE로 규정되었다:
- [0182] · 사망을 초래하거나;



- [0183] · 생명을 위협하거나;
- [0184] · 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 하거나;
- [0185] · 장애 또는 무력을 초래하거나, 또는
- [0186] · 선천성 이상/출생 결함을 초래한다.

[0187] 다른 사건은 이들이 상기 열거된 결과 중 하나를 방지하기 위해 대상체를 위태롭게 하거나, 의학적 또는 수술적 개입을 필요로 한 경우에 SAE로 간주하였다.

[0188] 상기 기준에 상관없이, 스폰서 또는 연구 조사원이 심각한 것으로 간주한 임의의 AE는 즉시 SAE로 기록될 것이었다. 임상시험용 의약품을 투여받는 동안 또는 그의 마지막 투약의 30일 이내에 환자가 경험한 임의의 사망 또는 SAE는 신속하게 (사건 학습 24시간 내에) 약물감시체계에 보고되어야 한다. 모든 AE (SAE 포함)는 임상시험용 의약품의 첫 번째 투여로부터 시작하여 마지막 투약 후 30일까지 대상체의 eCRF의 유해 사례 페이지 상에 정확히 기록되어야 한다.

[0189] 하기 표 2에 열거된 혈액학 (5 mL 혈액 샘플) 및 임상 화학 (10 mL 혈액 샘플)에 대한 실험실 평가를 위한 혈액 샘플을 스크리닝 방문 (방문 1)에서 수집하였다. 샘플을 심백 래보러토리즈 리미티드(Simbec Laboratories Ltd.)에 의해 가공 및 분석하였다.

[0190] <표 2> 실험실 평가

임상 화학	혈액학
나트륨	적혈구 카운트
칼륨	백혈구 카운트
비카르보네이트	평균 혈구 부피
우레아	평균 혈구 헤모글로빈
크레아티닌	평균 혈구 헤모글로빈 농도
총 빌리루빈	헤모글로빈
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제	혈소판 카운트
알라닌 아미노트랜스퍼라제	호중구
감마 글루타밀 트랜스퍼라제	림프구
총 단백질	단핵구
알부민 글루코스	호염기구

[0191]

[0192] 약력학: 필수 지방산 (EFA) 측정

[0193] 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.

[0194] 혈장, 혈청 및 RBC 현탁액으로부터 지질을 추출하고, 지방산 메틸 에스테르로 전환시키고, 이를 기체 크로마토 그래피에 의해 분석하여 샘플 1 그램 당 지방산 마이크로그램 ( $\mu\text{gFA/g}$ ) 및 정규화된 면적 백분율로서 지방산 프로파일을 제공하였다. CDR 전산화 시스템을 사용하여 다양한 임상 시험에서 인지 기능에 대한 약제의 효과를 측정하였다. 효능을 CDR에 의해 설계된 인지 시험의 배터리에 의해 평가하였다. 안정성 데이터를 퀴티케이트 (Quanticate)에 의해 분석하였다.

[0195] 분석된 집단은 다음을 포함하였다:

- [0196] · 치료 의도 (ITT) 집단: 적어도 1회의 기준선후 방문을 갖는 모든 무작위 분류된 대상체는 실제로 받은 치료에 상관없이 이 집단에 포함되었다.
- [0197] · 프로토콜 순응 집단 (PP): 유의한 프로토콜 편차인자를 배제한, 연구가 완료된 모든 무작위 분류된 대상체가 안전성 PP 집단으로 규정되었다. 효능 PP 집단은 효능 컴플리터(completer)를 기반으로 하였다. 안전성 및 효능 PP 집단의 인터셉트는 연구 PP 집단을 규정하였다.
- [0198] · 안정성 집단: 연구 의약의 1 용량 이상을 투여받은 모든 무작위 분류된 대상체.

[0199] ITT 및 연구 PP 집단에 대해 별도로 모든 종합 점수, 주요 및 지지 변수에 대한 요약 통계를 제공하였다. 요약 통계는 비조정치 및 기준선 데이터로부터의 차이 (즉, 제0일에 시간 매칭 선량 평가로부터의 차이) 둘 모두에 대해 수행하였다. 요약 통계는 치료, 일 및 시점에 의해 계산하였다. 요약 통계는 n, 평균, 중앙값, SD, 평균

의 표준 편차 (SEM), 최소 및 최대 값을 포함한다.

- [0200] 각각의 주요 변수에 대한 기준선 데이터로부터의 차이는 SAS<sup>®</sup> PROC MIXED 버전 8.2를 사용하는 공분산 분석 (ANCOVA)에 의해 평가하였다.
- [0201] 치료, 일, 시점, 주간 치료, 시점에 의한 치료, 주간 시점에 의한 치료에 대한 고정 효과를 피팅하였다. 치료 내의 대상체는 반복된 진술을 이용하여 반복된 효과로 피팅하였다. 화합물 대칭 공분산 구조를 이용하였다. 제0일에 대상체의 시간-매칭 선량 평가를 분석에서 공변량으로 사용하였다. 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.
- [0202] 안전성 평가는 안전성 집단을 기반으로 하였다. 안전성 및 허용성을 AE, 활력 징후, 12-리드 ECG, 임상 실험실 데이터, 병력 및 연구 약물 순응성의 관점에서 평가하였다. 안전성 및 허용성 데이터를 치료군에 의해 제시하였다. 모든 안전성 데이터는 대상체에 의해 개별적으로 열거하였다.
- [0203] RBC 및 혈장 EFA 데이터는 기준선, 제14일, 제28일 및 제42일에 수집하고, 각각의 치료군에 대한 방문에 의해 요약되었다. 기준선으로부터의 변화 및 기준선으로부터의 변화율(%)이 또한 요약되었다. 에틸-EPA 용량 군 및 에틸-EPA 대 위약의 ANCOVA 비교를 수행하였다.
- [0204] 샘플 크기 계산은 주의력을 기반으로 하였다. 초기 연구의 반복된 투약의 제21일에 AAMI를 앓는 대상체에서 이 스프로니클린 (50 mg), 뉴런 니코틴성 아세틸콜린 수용체 부분 효능제는 주의력에 대해 61 밀리초 (50 mg 평균 = -32.54, SD = 61.22; 위약 평균 = 28.25, SD = 49.64)의 유용성을 보여주었다. 모인 SD를 이용하여, 치료 아암 당 15명의 대상체의 샘플 크기는 80%의 검정력 및 5%의 유의 수준 (다중 시험을 위한 조정은 없음)으로 61 밀리초의 차이를 검출하기에 충분한 것으로 간주되었다. 화합물 또는 이들 인지 측정으로의 작용 메커니즘을 이용한 선행 경험이 없었기 때문에, 치료 아암 당 24명의 대상체의 샘플 크기는 조기 탈퇴를 허용하기에 충분한 것으로 선택되었다.
- [0205] 연구의 수행에는 어떠한 변화도 없었다. 하기 변화는 계획된 분석으로 이루어졌다: 기억의 속도를 계산하기 위한 방정식은 SPEEDMEM (기억의 속도) = SPMRT (공간 작업 기억 속도) + NWMRT (수치 작업 속도) + DRECRT (단어 재인 속도) + DPICRT (그림 재인 속도)로 변화되었다.
- [0206] · 제0일에 대상체의 시간-매칭 선량 평가를 분석에서 공변량으로 사용하였다.
- [0207] · 제0일을 ANCOVA 변수 값의 목록에서 일 값으로부터 제거하였다. 공변량 = 기준선을 공변량 = ANCOVA 변수 값의 목록에서 제0일에 시간 매칭 선량 평가로 변경하였다.
- [0208] · 시점에 의한 일수를 ANCOVA 모델을 위한 SAS<sup>®</sup> 코드에서 모델 효과의 목록에 추가하였다.
- [0209] · F 검정 표 및 치료 효과 표를 ANCOVA 요약표의 목록에 추가하였다.
- [0210] · ANCOVA 요약표를 ANCOVA 원결과로부터 이어지도록 재넘버링하였다.
- [0211] · ANCOVA LS 평균에 대한 치료, 주간 치료, 시점에 의한 치료, 시점에 의한 주간 치료 효과에 대한 도면을 포함시켰다.
- [0212] · 위약에 대한 ANCOVA LS 평균 차이 (95% 신뢰 구간 [CI])에 대한 도면을 추가하였다.
- [0213] · 개별 위약군 (1 g, 2 g 및 4 g 파라핀 오일)을 모인 위약군보다는 상응하는 에틸-EPA 용량과 비교하는 사후 분석을 수행하였다.
- [0214] 91명의 대상체가 연구를 완료하였고, 3명의 대상체가 중단하였다; 에틸-EPA 2 g 치료군으로부터의 2명의 대상체 (연구 약물에 관련되지 않은 SAE로 인한 1명의 대상체, 및 프로토콜 위반으로 인한 1명), 및 AE로 인한 위약 2 g 군으로부터의 1명의 대상체.
- [0215] 주의력의 경우에, 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. 선택 반응 시간 동안, 위약에 대하여, 제28일에 에틸-EPA 1 g 및 2 g의 경우에 통계적으로 유의한 유용성이 있었고, 제42일에 에틸-EPA 1 및 4 g의 경우에 유용성에 대한 약간의 경향이 있었으나; 어떠한 명백한 치료-관련 패턴도 관찰되지 않았다.

- [0216] 주의 연속성은 단지 ITT 집단에서만 가시적인 2 g 에틸-EPA에서의 전반적 감소를 제외하고는 위약과 에틸-EPA 사이에 차이를 보이지 않았다. 검출된 하위작업 숫자 각성 표적은 적극 치료 대 위약에서의 구분된 감소를 보여주었으나, 어떠한 명백한 치료-관련 패턴도 없었다.
- [0217] 작업 기억의 품질은 F-비에서의 주간 상호작용에 의해 통계적으로 유의한 치료를 보여주는 유일한 종합 점수였다. 그러나, 단지 제14일 및 제28일에 위약에 대하여 에틸-EPA 1 g 및 2 g의 경우에 유일한 구분된 통계적으로 유의한 감소가 있었고, 이들은 필시 치료와 관련되지 않고 우연으로 인한 것이었다.
- [0218] 에피소드 2차 기억의 품질은 다양한 시점에서 에틸-EPA 대 위약의 경우에 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다. 그러나, 비조정된 데이터가 제1 평가 세션에서 제0일에 가장 주목할 만한 치료군 사이의 이미 존재하는 차이를 보여준 바와 같이, 이는 적극 치료의 효과일 가능성이 없는 것처럼 보인다. ANCOVA 분석 전에 계산된 기준선 데이터로부터의 차이에서, 이러한 차이는 더이상 분명하지 않았다. 이는 ANCOVA 모델이 기준선 값과 강한 음성 상관 관계로 피팅되었다는 것을 시사한다. 이는 종종 대상체 내의 변동성이 대상체 사이의 변동성과 중첩되는 경우이다.
- [0219] 기억 속도 및 하위과제 공간 및 수치 작업 기억 속도, 및 단어 및 그림 재인 속도는 에틸-EPA와 위약 사이에서, F-비 통계에서, 성능에서 어떠한 차이도 보이지 않았다.
- [0220] 자가-평가된 각성도의 경우에, 에틸-EPA와 위약 사이의 평가에는 어떠한 분명한 차이도 없었다. 적극 치료 대 관련된 화합물일 가능성이 낮은 위약에 대한 평가에서 구분된 감소가 있었다.
- [0221] 자가-평가된 만족감은 제28일에 에틸-EPA 2 g에 대한 평가에서 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다. 그러나, 이들 개별적 감소는 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 이것이 단일 주간으로 제한되었고 어떠한 다른 용량 수준도 임의의 다른 주간에 유사한 패턴을 보이지 않기 때문에 치료-관련 효과일 가능성이 낮다. 자가-평가된 평온도에 대해, 적극 치료와 위약 사이의 평가에서 어떠한 차이도 없었다.
- [0222] 각각의 에틸-EPA 용량 및 그의 상응하는 위약의 결과를 비교했을 때 (사후 분석), 에틸-EPA 4 g은 주의 과제 (주의력, 단순 반응 시간 및 선택 반응 시간)에서 대상체의 반응 시간을 향상시킨 것으로 나타났다. 이는 선택 반응 시간의 경우에 가장 분명하게 보였고, 여기서 4 g의 경우에 평가일이 지남에 따라 점진적 향상의 패턴이 보였다. 더 긴 투여 기간이 이들 파라미터에 대한 에틸-EPA의 효과를 명확하게 할 것이 가능하다.
- [0223] EPA (표 3에 나타냄), DPAn-3 및 EPA/AA 비 (데이터는 제시되지 않음) 혈장 및 RBC 값은 AMR-101 1, 2 및 4 g 치료군의 경우에 제42일까지 기준선으로부터 실질적으로 증가했다. AA, DHA 및 DGLA 값은 기준선으로부터 실질적으로 감소했다 (데이터는 제시되지 않음).
- [0224] <표 3> 기준선으로부터의 평균 (SD) EPA (혈장 및 RBC ( $\mu\text{g/g}$ )) 변화.

	에틸-EPA			위약		
	1 g (N=23)	2 g (N=24)	4 g (N=24)	1 g (N=7)	2 g (N=8)	4 g (N=8)
<b>혈장</b>						
기준선	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	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	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	62.0 (39.43)	133.4 (43.34)	204.6 (80.69)	11.9 (26.34)	0.4 (21.18)	4.4 (23.32)
<b>RBC</b>						
기준선	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	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	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	17.6 (11.89)	38.3 (12.46)	52.5 (20.56)	-0.2 (5.90)	1.0 (8.01)	-0.2 (6.97)

- [0225]
- [0226] 표 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 하루에 2 g의 AMR101 용량에서 혈장 EPA 수준은 42일 후에 기준선과 비교하여 297% 증가하였고, 하루에 4 g의 AMR101 용량에서 혈장 EPA 수준은 기준선과 비교하여 417% 증가하였다.
- [0227] 그림스가르트(Grimsgaard) 등은 기준선에서 및 하루에 4 g의 90% 에틸-DHA, 하루에 4 g의 95% 에틸-EPA (약간

의 DHA 존재), 또는 옥수수 오일로의 보충 7주 후의 혈청 인지질 수준을 기재하는 논문을 이전에 발표하였다. 문헌 [Am. J. Clin. Nutr. 1997; 66:649-59 (1997)]. 추가적인 지방산의 완전한 프로파일 및 이들 조성물 중에 존재하는 성분은 공지되어 있지 않다. 7주의 기간에 걸친 보충 후에, 대상체는 본 발명의 조성물을 사용한 상기에 나타난 417%의 증가와 비교하여 혈청 인지질 EPA의 단지 297%의 증가를 나타내었다. 혈장/혈청 지방산에서의 다른 변화의 비교는 하기 표 4에 나타내었다.

[0228] <표 4> 4 g 용량 투여 후의 기준선으로부터의 지방산 변화 백분율

지방산	그립스가르트	AMR101
EPA	+297%	+417%
AA	-18.5%	-21.9%
DHA	-15.20%	-17.5%
DPA	+130%	+147%
DGLA	-30.5%	-39.4%

[0229]

[0230]

추가로, 일본 에이코사펜타엔산 (EPA) 지질 중재 연구 (JELIS)에서, 요코하마(Yokoyama) 등은 그들이 스타틴을 함유하는 EPA 조성물 (에파델(Epadel)) 1800 mg 또는 스타틴 단독을 수용하도록 무작위로 할당된 18,000명의 환자를 5년의 후속 검사와 함께 추적하였다고 보고하였다. 문헌 [Lancet 2007; 369: 1090-98]. 치료 5년 후에, 대상체는 단지 70%의 혈장 EPA의 증가를 나타내었다 (93 mg/L의 기준선에서 169 mg/L로).

[0231]

도 1 및 2는 JELIS 연구에서 및 그립스가르트에 의해 다양한 EPA 조성물로 관찰된 것들과 비교하여 현재 연구에서의 AMR101 치료로 관찰된 혈장/혈청 EPA 수준의 변화의 비교를 보여준다. 주목될 바와 같이, 하루에 약 2 g 에서, AMR101은 단지 6주 후에 5년의 치료 후에 관찰된 JELIS 연구 (< 2배)보다 훨씬 더 큰 기준선에 비한 혈장 EPA 증가 (약 4배)를 달성했다. 추가로, 하루에 4 g 용량에서, 6주 동안의 AMR101 치료는 7주의 치료 후에 그립스가르트에 의해 보고된 것 (87.66 µg/g 혈청)보다 훨씬 더 높은 (>250 µg/g) 혈장 EPA 수준을 달성하였다. 전반적으로, 하루에 4 g 용량의 AMR101은 하루에 4 g 용량의 그립스가르트 조성물이 3배 미만의 혈청 EPA의 증가를 일으킨 반면에 기준선에 대해 5배 초과된 혈장 EPA의 증가를 일으켰다. 이러한 결과는 예기치 못한 것이었다.

[0232]

실시예 2

[0233]

다중-중심, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조군 시험을 북아메리카에서 수행하여 6개월 동안 1일 2회 1 그램의 EPA가 헌팅톤병 환자에서 운동 성능을 개선하는지를 결정하였다. 사후 분석을 수행하여 비-공복 트리아실글리세롤에 대한 EPA의 효과를 평가하였다.

[0234]

헌팅톤병의 진행에 대한 에틸-EPA의 효과의 연구는 캐나다 및 미국 내의 41개 지역에서 연구 참가자를 등록시켰다. 보다 초기의 연구 결과를 기반으로, 연구 참여 기준을, 연구 참가자 또는 연구 조사원에게 확대의 길이를 밝히기 위한 유전자 검사를 요구하지 않으면서 45회 미만의 CAG 반복을 갖는 헌팅톤병을 앓는 개체의 참가를 높이도록 설계하였다. 연구에 참가하기 위해, 개체는 HD의 임상적 특징, 및 확증적인 가족력 또는 공지된 CAG 확대를 가지고 있어야 했다. 적임 기준은 35세의 최소 연령, 7 이상의 총 기능 용량, 최소의 근육긴장이상 (몸통 또는 사지에서 UHDRS 상에서 2를 초과하지 않음), 최소의 운동완만 (운동완만에 대한 UHDRS 품목 상에서 2를 초과하지 않음), 적당한 산아 제한의 이용, 경구 의약 복용 능력, 및 연구 요구사항에 따르기 위한 의향 및 능력을 포함하였다. 개체는, 기준선 방문의 60일 내에, 그들이 오메가-3 지방산 보충, 테트라베나진 또는 레세르핀, 고용량 또는 가변 용량의 경구 항-정신병 의약 (예를 들어, 할로페리돌), 국소 제제 이외의 스테로이드, 고용량 셀레늄 보충, 리튬, 고용량의 벤조디아제핀, 항-응고 의약 (예를 들어, 쿠마딘), 고용량 (하루에 325 mg 초과)의 아스피린, 불안정한 용량의 NMDA 수용체 길항제 (예를 들어, 메만틴), 불안정한 용량의 항-간질 환자 의약을 사용했거나, 또는 그들이 다른 임상시험용 약물 연구에 참가한 적이 있는 경우에는 참가하기에 부적격이었다. 추가의 제외 기준은 기준선 방문의 6개월 내의 데포 신경이완제의 사용, 지연성 운동이상증의 병력, 불안정한 의학적 또는 정신의학적 질병, 주요 우울증 (베크 우울증 일람표 II에서 20 초과된 점수로 규정됨), 자살성 사고, 기준선 방문의 12개월 내의 임상적으로 유의한 물질 남용, 임신 또는 수유 중인 여성, 에틸-EPA 또는 위약에 대한 공지된 알레르기, 또는 EPA의 임상시험용 연구의 이전 참여였다.

[0235]

이는 EPA (1 그램 2회/일)의 무작위, 이중-맹검, 위약-대조군, 병행 군 연구였다. 각각의 참가 지역에서 임상 시험 심사 위원회는 연구 계획 및 동의서를 승인하였다. 적격인 연구 참가자는 서면 동의서를 제공하였다. 기준선 방문에, 참가자를 지역에 의해 계층화되고 로체스터 대학교의 생물통계학 센터에 의해 생성된 블록-균형 컴퓨터-생성 무작위 분류 계획에 따라 무작위 분류하였다. 개체를 6개월 동안 경구로 매일 2회 AMR101의 500 mg 캡슐 2개의 형태로 활성 약물 (n=158)을 경구로, 또는 광 파라핀 오일 및 0.2% d1-알파-토코페롤을 함유하

는 500 mg 캡슐 2개의 형태로 위약 (n=154)을 수용하도록 1:1 비율로 무작위 분류하였다. 6개월 후, 모든 TREND-HD 참가자를 개방-표지 방식으로 6개월 동안 AMR101로 치료하였다. 단지 처음 6개월로부터의 데이터를 지질에 대한 AMR101의 효과를 평가하는 데 사용하였다.

[0236] 본 연구의 결과 측정은 위약에 대한 것들과 비교하여 AMR101에 대한 것들에서의 비-공복 트리글리세롤 (TG) 수준의 변화였다.

[0237] 안전성은 유해 사례 및 심각한 유해 사례의 심사 및 평가, 및 임상 실험실 시험 (전혈구 수, 혈청 화학, 및 소변-임신 검사)의 검토를 비롯하여 모든 연구 방문에서 평가하였다. 연구 참가자의 안전성은 스폰서 및 헌팅톤 연구군 둘 다로부터 의학 모니터에 의해 맹검 방식으로 모니터링하였다. 또한, 치료 할당에 접속한 독립적 안전성 모니터링 위원회는 연구 전반에 걸쳐 안전성 데이터를 검토하여 임의의 변형이 시험의 수행에 필요한지를 결정하였다.

[0238] 지질 수준의 변화를 공분산의 분석 (ANCOVA)을 이용하여 관심 인자로서의 치료군, 계층화 인자로서의 지역, 및 공변량으로서의 기준선 값과 비교하였다. 연구 의약을 수용한 모든 개체를 안전성 분석에 포함시켰다. 유해 사례의 각각의 유형에 대해, 치료군을 피서의 정확 검정을 이용하여 하나 이상의 사건의 발생에 관하여 비교하였다. 안전성, 예컨대 실험실 시험 결과 및 활력 징후의 연속 측정치를 상기 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 1차 결과 변수 (ANCOVA)에 대해 분석하였다. 안전성 데이터를 평가함에 있어 다중 비교를 위해 어떠한 수정도 하지 않았다.

[0239] AMR101에 대한 145명의 대상체 (할당된 대상체의 92%) 및 위약에 대한 141명의 대상체 (할당된 대상체의 92%)는 기준선 및 6개월째에 측정된 EPA의 적혈구 함량을 가졌다. 20:5n3 (EPA)의 기준선 적혈구 함량은 AMR101에 대한 대상체에서 6개월 후에 유의하게 증가하였으나 (평균의 0.52% 내지 3.07%), 위약에 대한 대상체에서는 감소하였다 (평균의 0.61% 내지 0.55%);  $p < 0.0001$ . 6개월 후, AMR101을 복용하는 개체는 위약에 대한 대상체에서의 187 mg/dL의 기준선으로부터의 11 mg/dL의 감소와 비교하여 171의 기준선으로부터 TG의 26 mg/dL 감소를 가졌다;  $p = 0.007$ . 총 콜레스테롤은 208 mg/dL의 기준선으로부터 위약 (2.5 mg/dL)을 복용하는 대상체에서 보다 204 mg/dL의 기준선으로부터 AMR101 (9.5 mg/dL)을 복용하는 대상체에서 유의하게 더 감소되었다;  $p = 0.009$ . 지질 및 운동 점수 데이터를 각각 표 5 및 6에 나타내었다.

[0240] <표 5> 운동 점수 결과.

	모든 연구 참여자 n = 316			CAG < 45인 연구 참여자 n = 221		
통합된 헌팅톤병 평가 척도의 총 운동 점수 4	에틸- EPA	위약	p-값	에틸- EPA	위약	p-값
기준선에서 [평균 (SD)]	25.2 (8.3)	23.9 (8.1)	0.16	24.9 (8.3)	23.4 (7.7)	0.18
6개월째에 총 운동 점수 4의 변화 (평균)	0.2	1.0	0.20	0.0	0.3	0.70
12개월째에 총 운동 점수 4의 변화 (평균)	0.0	2.0	0.02	-1.2	1.6	0.004

[0241]

[0242] <표 6> 지질 파라미터 결과.

지단백질 변수	에틸-EPA	위약	p-값
기준선 트리글리세리드 (평균 mg/dL $\pm$ SD)	171 $\pm$ 108	187 $\pm$ 139	0.27
기준선 총 콜레스테롤 (평균 mg/dL $\pm$ SD)	204 $\pm$ 41.4	208 $\pm$ 40.6	0.42
6개월 후 트리글리세리드의 변화 (평균 mg/dL $\pm$ SD)	-25.8 $\pm$ 89.1	-11.1 $\pm$ 105.2	.007
6개월 후 총 콜레스테롤의 변화 (평균 mg/dL $\pm$ SD)	-9.5 $\pm$ 28.6	-2.5 $\pm$ 24.7	.009
12개월 후 트리글리세리드의 변화 (평균 mg/dL $\pm$ SD)	-17.7 $\pm$ 86.7	-40.0 $\pm$ 126.0	0.66
12개월 후 총 콜레스테롤의 변화 (평균 mg/dL $\pm$ SD)	-5.6 $\pm$ 25.5	-6.9 $\pm$ 34.5	0.95

[0243]



[0244] AMR101에 대한 이들 데이터와의 비교에 의해, 그림스가르트는 치료 7주 후에 EPA 군에서의 혈청 트리글리세리드의 단지 12%의 감소 (기준선으로부터)를 보고하였다. 추가로, JELIS 연구에서 기존 스타틴 요법에 에파텔 EPA 조성물을 첨가하는 것은 치료 5년 후에 트리글리세리드의 단지 9%의 감소를 일으켰다.

[0245] 실시예 3

[0246] 에파텔 캡슐의 함량을 AMR101 캡슐과 평가 및 비교하기 위한 연구를 수행하였다. 각각의 조성물의 6개의 캡슐을 기체 크로마토그래피에 의한 분석을 위해 선택하였다. 각각의 2종의 조성물에 대한 6개의 캡슐의 평균을 하기 표 7에 나타내었다.

[0247] <표 7> AMR101 및 에파텔의 측정되고 확인된 성분.

성분	AMR101	에파텔
	양 (%w/w)	
에틸-EPA	96.3	94.5
ODTA-E	0.25	0.09
불순물 3	ND	0.06
NDPA-E	0.11	0.11
불순물 4	0.08	0.07
AA-E	0.30	0.06
ETA-E	0.38	0.11
이성질체A	0.08	0.23
이성질체D,E	0.11	0.62
HPA-E	0.11	0.06

ND = 0.05% 미만의 w/w%

[0248]

[0249] 실시예 4

[0250] 건강한 남성 지원자에서의 제1상, 다중 용량 약동학 연구를 단일 센터에서 수행하였다. 24명의 대상체를 각각 12명의 대상체의 2개의 치료군으로 분할하였다 (군 A 및 B). 두 군 모두는 동일한 총 1일 용량의 AMR101을 수용하였으나, 투약 요법은 상이했다. 모든 대상체는 제1일에 AMR101 2 g의 단일 경구 용량을 수용하였다. 치료군 A는 AMR101 2 g의 28회 연속 1일 1회 용량을 수용하였다. 치료군 B는 AMR101 1 g의 27회 연속 1일 2회 용량 및 제30일에 AMR101 2 g의 단일 용량을 수용하였다.

[0251] EPA 및 다른 필수 지방산의 수준을 혈장 및 적혈구에서 측정하였다. 약동학 분석을 위한 혈액 샘플을 치료군 A 및 B에 대해 하기 시점에 채취하였다:

[0252] 제1일 및 제30일: 투약 전, 투약 후1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 20, 12, 24, 36 및 48시간;

[0253] 제9일, 제16일, 제23일: 아침 투약 전;

[0254] 제37일, 제44일, 제58일: 마지막 투약 후.

[0255] 제1 중간 보고는 치료군 B에 대한 하기 약동학 결과를 제시한다:

[0256] 혈장 - 제1일 (투약 전, 투약 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 20, 12, 24, 36 및 48시간);

[0257] 적혈구 - 제1일 (투약 전 및 36시간), 제30일 (투약 후 1시간), 제37일, 제44일, 제58일.

[0258] 각각의 샘플링에서의 농도에서 투여 전 농도를 차감함으로써 얻은 보정된 값을 이용할 때, AMR101 2 g의 단일 경구 용량은 혈장 지질 EPA의 고속 상승을 일으켰다. 투여 후 48시간째에 기준선을 상회한 채로 남아 있는 EPA 수준으로 투여 후 5시간째에 최대 값을 관찰하였다. 혈장 지질로부터의 EPA의 제거 반감기는  $87 \pm 65$ 시간 (비-기준선 차감) 및  $42 \pm 31$ 시간 (기준선 차감)이었다. 요약 약동학적 데이터를 하기 표 8에 나타내었다.

[0259] <표 8> 비-구획 분석 - 산술 평균 및 SD.

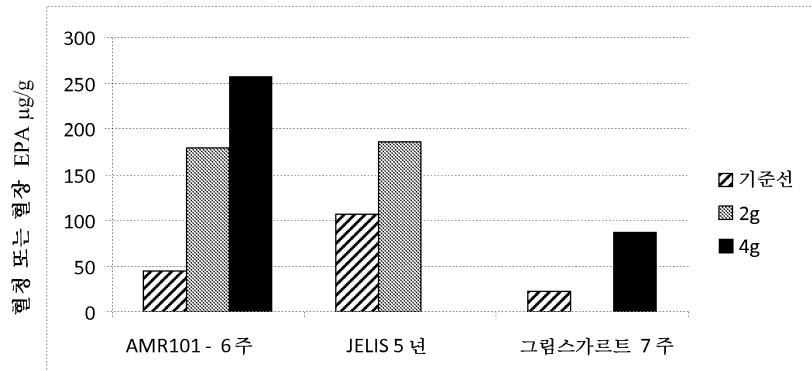
	말기 반감기	평균 체류 시간 (h)	경구 청소율	말기 상태에서의 VoD	정상 상태에서의 VoD	최대 약물 농도 (mg/ml)	T최대 (h)
조정되지 않음	86.6	126.6	0.381	37.0	37.8	78.3	4.64
SD	65.4	93.3	0.202	13.2	13.5	33.7	0.92
기준선 차감됨	42.2	63.6	1.27	58.8	62.8	55.5	4.64
0.021	30.9	43.1	0.83	23.9	25.7	28.2	0.92

[0260]

[0261] 각 프로토콜 집단에서 AMR101의 경구 투여는 RBC EPA 수준이 제1일에 투약하기 전의 190.4 mg/g의 평균 값으로부터 제30일에 최종 투약 1시간 후에 40.3 mg/g까지 증가되게 하였다.

## 도면

### 도면1



### 도면2

