(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0122616
(43) 공개일자 2022년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/202 (2006.01) *A61K 31/232* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
G01N 33/92 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/202 (2013.01)
A61K 31/232 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7019295
(22) 출원일자(국제) 2020년11월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/060274
(87) 국제공개번호 WO 2021/097120
국제공개일자 2021년05월20일
(30) 우선권주장
62/934,121 2019년11월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
애머린 파마슈티칼스 아일랜드 리미티드
아일랜드 2 디02 브이케이60 더블린 77 서 존 로저슨스 퀘이 77 블록 씨 스페이시스 사우스 도크랜즈
(72) 발명자
소니, 파레쉬
미국 06355 코네티컷주 미스틱 롱 워프 드라이브 148
(74) 대리인
양영준, 이상영

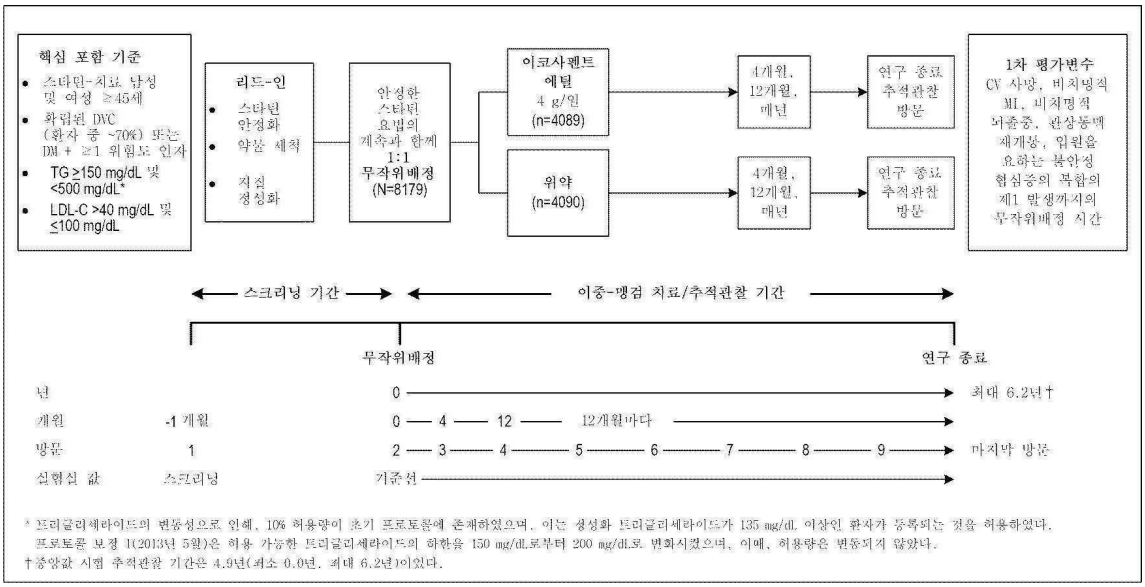
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖는 대상체에서 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법**

(57) 요 약

다양한 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받고 심방 세동(atrial fibrillation) 및/또는 심방 조동(atrial flutter)을 갖는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상자에게 약 1 g 내지 약 4 g의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르 또는 이의 유도체를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

대 표 도



* 트리글리세라이드의 변동성으로 인해, 10% 허용량이 초기 프로토콜에 존재하였으며, 이는 상성화 트리글리세라이드가 135 mg/dL 이상인 환자가 등록되는 것을 허용하였다. 프로토콜 보정 1(2013년 5월)은 허용 가능한 트리글리세라이드의 하한을 150 mg/dL로부터 200 mg/dL로 변화시켰으며, 이에, 허용량은 변동되지 않았다.
†중앙값 시점 추적관찰 기간은 4.9년(최소 0.0년, 최대 6.2년)이었다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 9/00 (2018.01)
G01N 33/92 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
G01N 2800/326 (2013.01)
G01N 2800/50 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

(30) 우선권주장
62/934,637 2019년11월13일 미국(US)
62/934,879 2019년11월13일 미국(US)
62/934,952 2019년11월13일 미국(US)
62/948,058 2019년12월13일 미국(US)
62/976,683 2020년02월14일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

환자를 치료하는 방법으로서,

환자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 심방 세동(atrial fibrillation) 및/또는 심방 조동(atrial flutter)의 이력을 갖는지의 여부를 하기 과정에 의해 결정하거나 결정한 단계:

환자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖고 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고/가졌거나 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었음을 나타내는 정보를 수득하거나 수득한 단계; 및/또는

적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준에 대해 그리고 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링한 단계; 및

(a) 환자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었고, 그리고/또는 모니터링될 때 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖는다면,

(i) 환자가 일일 약 4 g의 에이코펜타엔산(EPA: eicosapentaenoic acid)을 투여받는 경우 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 환자에서 하나 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것보다 더 큰 지의 여부를 결정하는 단계; 또는

(ii) 환자가 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는 경우 하나 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것이 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도보다 더 큰 지의 여부를 결정하는 단계; 및

(b) 상기 (i)의 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 더 크다면, 일일 약 4 g의 EPA 대신에 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제를 환자에게 투여하는 단계; 및

(c) 상기 (ii)의 환자가 하나 이상의 심혈관 사건의 감소된 위험도를 가질 위험도가 더 크다면, 일일 약 4 g의 EPA를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, (c)에서의 대상자는 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는다면, (1) 심방 세동 및/또는 심방 조동 증상의 증가된 빈도와 (2) 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있는, 환자를 치료하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 대상자는 스타틴으로 치료되고 있으며, 대상자가 (a) 또는 (b)에 있는지에 관계없이 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는, 환자를 치료하는 방법.

청구항 4

대상자를 치료하는 방법으로서,

대상자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는지의 여부를 하기 (i) 및/또는 (ii)에 의해 결정하거나 결정한 단계:

(i) 대상자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖고 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고/가졌거나 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었음을 나타내는 정보를 수득하거나 수득한 단계; 및/또는

(ii) 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준에 대해 그리고 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링한 단계; 및

(a) 대상자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상이 모니터링 동안 결정된다면, 심방 세동 조동 및

/또는 심방 조동 치료제를 대상자에게 투여하는 단계, 및

(b) 대상자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖지 않았고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되지 않았고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상이 모니터링 동안 결정되지 않는다면, 일일 약 4 g의 에이코펜타엔산(EPA)을 대상자에게 투여하여 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 단계를 포함하며,

상기 (a)의 대상자에 대한 심방 세동 및/또는 심방 조동의 위험도는, (a)의 대상자가 일일 약 4 g의 EPA를 투여받았을 때보다 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제의 투여 후에 더 낮은, 대상자를 치료하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, (a)에서의 대상자는 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는다면, (4) 심방 세동 및/또는 심방 조동 증상의 증가된 빈도와 (2) 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있는, 대상자를 치료하는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 대상자는 스타틴으로 치료되고 있으며, 대상자가 (a) 또는 (b)에 있는지에 관계없이 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는, 대상자를 치료하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제는 와파린, 베타 차단제, 칼슘 채널 차단제 중 하나 이상인, 치료하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 와파린은 일일 약 25 mg의 용량으로 투여되는, 치료하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 대상자에 대한 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것은, 하나 이상의 심혈관 이익이 발생할 것으로 예상되는지 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 치료하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 심혈관 사건은 심방 세동 및/또는 심방 조동을 포함하지 않는, 치료하는 방법.

청구항 11

치료 방법으로서,

대상자의 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동의 증상을 경험한 대상자를 식별하는 단계;

150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드를 경험한 개체가 일일 4 g 에이코펜타엔산(EPA)으로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드의 증가된 빈도와 (2) 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및

아래 (a) 또는 (b)에 따라 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 치료 방법:

(a) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도를 감수할 가치가 있는지 결정하고, 있다면 대상자를 일일 4 g EPA로 치료하는 단계; 또는

(b) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 가치가 없는지 결정하고, 없다면 EPA를 이용한 치료로부터 상기 대상자를 배제하고, 대신에 대상자를 스타틴으로 치료하는 단계.

청구항 12

치료 방법으로서,

대상자의 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이며, 스타틴으로 치료받고 있고, 이전에 심방 세동 또는 심방 조동의 증상을 경험한 대상자를 식별하는 단계;

150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며, 스타틴으로 치료받고 있고, 이전에 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드를 경험한 개체가 일일 4 g 에이코펜타엔산(EPA)으로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드의 증가된 빈도와 (2) 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및

아래 (a) 또는 (b)에 따라 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 치료 방법:

(a) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도를 감수할 가치가 있는지 결정하고, 있다면 대상자를 일일 4 g EPA 및 스타틴으로 치료하는 단계; 또는

(b) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 가치가 없는지 결정하고, 없다면 EPA를 이용한 치료로부터 상기 대상자를 배제하고, 대신에 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는 단계.

청구항 13

치료 방법으로서,

대상자의 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이며, 스타틴으로 치료받고 있고, 심방 세동 또는 심방 조동의 이전의 이력을 갖는 대상자를 식별하는 단계;

150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며, 스타틴으로 치료받고 있고, 심방 세동 또는 심방 조동의 이전의 이력을 갖는 개체가 일일 4 g 에이코펜타엔산(EPA)으로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드의 증가된 빈도와 (2) EPA 치료로부터 비롯될 것으로 예상되는 심혈관 이익을 둘 다 경험하는 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및

아래 (a) 또는 (b)에 따라 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 치료 방법:

(a) 예상된 심혈관 이익이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도를 감수할 가치가 있는지 결정하고, 있다면 대상자를 일일 4 g EPA로 치료하는 단계; 또는

(b) 예상된 심혈관 이익이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 가치가 없는지 결정하고, 없다면 EPA를 이용한 치료로부터 상기 대상자를 배제하고, 대신에 대상자를 스타틴으로 치료하는 단계.

청구항 14

적어도 약 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법으로서, 심혈관 사건을 감소시키기에 효과적인 기간 동안 일일 적어도 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA)을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상자는 심혈관 사건의 위험도를 감소시키기에 효과적인 기간 동안 심방 세동 및/또는 심방 조동을 발증시키는, 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 대상자는 4 g의 EPA의 투여 전 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖지 않는, 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법.

청구항 16

적어도 약 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 65세 미만의 연령을 갖는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법으로서, 심혈관 사건을 감소시키기에 효과적인 기간 동안 일일 적어도 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA)을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가를 나타내지 않는, 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 확립된 심혈관 질환은 입증된(documented) 관상동맥 질환, 입증된 뇌혈관 질환, 입증된 경동맥 질환, 입증된 말초 동맥 질환, 또는 이들의 조합 중 임의의 하나의 존재에 의해 결정되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖지 않고 심혈관 질환에 대한 적어도 2개의 위험도 인자를 갖는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, EPA는 일일 1개 내지 4개의 투여량 단위로 상기 대상자에게 투여되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상자는 약 200 mg/dL 내지 약 300 mg/dL의 기준선 비-HDL-C 값; 약 250 mg/dL 내지 약 300 mg/dL의 기준선 총 콜레스테롤 값; 약 140 mg/dL 내지 약 200 mg/dL의 기준선 VLDL-C 값; 약 10 내지 약 30 mg/dL의 기준선 HDL-C 값; 및/또는 약 40 내지 약 100 mg/dL의 기준선 LDL-C 값 중 하나 이상을 갖는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상자는 적어도 약 4개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년 동안 EPA를 투여받는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2019년 11월 12일에 출원된 미국 임시 출원 제62/934,121호, 2019년 11월 13일에 출원된 미국 임시 출원 제62/934,637호, 2019년 11월 13일에 출원된 미국 임시 출원 제62/934,952호, 2019년 11월 13일에 출원된 미국 임시 출원 제62/934,879호, 2020년 2월 14일에 출원된 미국 임시 출원 제62/976,683호, 및 2019년 12월 13일에 출원된 미국 임시 출원 제62/948,058호에 대해 우선권을 주장하며, 이들의 전체 내용은 참조에 의해 본원에 포함되고 이에 의존한다.

배 경 기 술

[0003] 심혈관 질환은 미국 및 대부분의 유럽 국가에서 사망의 주된 원인 중 하나이다. 미국에서만도 7,000만명이 넘는 사람들이 비제한적으로 고혈압, 관상동맥 심장 질환, 이상지질혈증, 울혈성 심부전 및 뇌졸중을 포함한 심혈관 질환 또는 장애를 앓고 있는 것으로 추정된다.

[0004] 지질 조절제인 Lovaza®는 매우 높은 트리글리세라이드 수준을 갖는 성인 환자에서 트리글리세라이드 수준을 감소시키기 위한 식단에 대한 보조약(adjunct)으로서 제시된다. 안타깝게도, Lovaza®는 일부 환자에서 LDL-C 및/또는 비-HDL-C 수준을 유의하게 증가시킬 수 있다. 심혈관 질환 및 장애에 대한 향상된 치료가 필요하다.

발명의 내용

[0005] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 심혈관 질환 및 장애를 치료하고 예방하는 방법을 제공한다.

[0006] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 심혈관 질환 및 장애를 치료하고 예방하는 방법을 제공한다.

[0007] 일 양태에서, 본 개시내용은 환자를 치료하는 방법을 제공하며: 환자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드

수준 및 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는지의 여부를 아래 과정에 의해 결정하거나 결정한 단계: 환자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고/가졌거나 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었음을 나타내는 정보를 수득하거나 수득한 과정; 및/또는 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준에 대해 그리고 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링한 단계를 포함하고; (a) 환자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었고, 그리고/또는 모니터링될 때 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖는다면, (i) 환자가 일일 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA: eicosapentaenoic acid)을 투여받는 경우 상기 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 환자에서 하나 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것보다 더 큰 지의 여부를 결정하거나; (ii) 환자가 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는 경우 하나 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것이 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도보다 더 큰 지의 여부를 결정하고; (b) (i)에서 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 더 크다면, 일일 약 4 g의 EPA 대신에 심방 세동 및/또는 심방 조동 치료제를 환자에게 투여하고; (c) (ii)에서 환자가 하나 이상의 심혈관 사건의 감소된 위험도를 가질 위험도가 더 크다면, 일일 약 4 g의 EPA를 환자에게 투여한다.

[0008] 일부 구현예에서, (c)에서의 대상자는 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는다면, (1) 심방 세동 및/또는 심방 조동 증상의 증가된 빈도와 (2) 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있다. 일부 구현예에서, 대상자는, 스타틴으로 치료되고 있으며, 대상자가 (a) 또는 (b)에 있는지에 관계없이 대상자를 스타틴으로 계속 치료한다.

[0009] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상자를 치료하는 방법을 제공하며: 대상자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는지의 여부를 아래 과정에 의해 결정하거나 결정한 단계: (i) 대상자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고/가졌거나 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었음을 나타내는 정보를 수득하거나 수득한 과정; 및/또는 (ii) 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준에 대해 그리고 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링한 단계를 포함하고; (a) 대상자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상이 모니터링 동안 결정된다면, 심방 세동 및/또는 심방 조동 치료제를 대상자에게 투여하고, (b) 대상자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖지 않았고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되지 않았고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상이 모니터링 동안 결정되지 않는다면, 일일 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA)을 대상자에게 투여하여, 심혈관 사건에 대한 위험도를 감소시키고, 상기 (a)에서 대상자에 대한 심방 세동 및/또는 심방 조동의 위험도는, (a)에서 대상자가 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는 경우의 위험도보다 심방 세동 및/또는 심방 조동 치료제의 투여 후 더 낮다.

[0010] 일부 구현예에서, (a)에서의 대상자는 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는다면, (1) 심방 세동 및/또는 심방 조동 증상의 증가된 빈도와 (2) 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있다. 일부 구현예에서, 대상자는 스타틴으로 치료되고 있으며, 대상자가 (a) 또는 (b)에 있는지에 관계없이 대상자를 스타틴으로 계속 치료한다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료 방법을 제공하며: 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동의 증상을 경험한 대상자를 식별하는 단계; 150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드를 경험한 개체는 일일 4 g 에이코사펜타엔산(EPA)으로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드의 증가된 빈도와 (2) 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및 (a) 또는 (b)에 따라 치료를 선택하는 단계를 포함한다: (a) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 있는지 결정하고, 있다면 대상자를 일일 4 g EPA로 치료하는 단계; 또는 (b) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 없는지 결정하고, 없다면 EPA를 이용한 치료로부터 대상자를 배제하고, 대신에 대상자를 스타틴으로 치료하는 단계.

[0012] 일부 양태에서, 본 개시내용은 치료 방법을 제공하며: 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이며 스타틴으로 치료를 받고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동의 증상을 경험한 대상자를 식별하는 단계; 150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며 스타틴으로 치료를 받고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드를 경험한 개체는 일일 4 g 에이코사펜타엔산(EPA)으로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동

에피소드의 증가된 빈도와 (2) 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및 (a) 또는 (b)에 따라 치료를 선택하는 단계를 포함한다: (a) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 있는지 결정하고, 있다면 대상자를 일일 4 g EPA 및 스타틴으로 치료하는 단계; 또는 (b) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 없는지 결정하고, 없다면 EPA를 이용한 치료로부터 대상자를 배제하고, 대신에 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는 단계.

[0013] 더욱 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료 방법을 제공하며: 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이며 스타틴으로 치료를 받고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동의 증상을 경험한 대상자를 식별하는 단계; 150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며 스타틴으로 치료를 받고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드를 경험한 개체는 일일 4 g 에이코사펜타엔산(EPA)으로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드의 증가된 빈도와 (2) EPA 치료로부터의 결과인 것으로 예상되는 심혈관 이익을 둘 다 경험할 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및 아래 (a) 또는 (b)에 따라 치료를 선택하는 단계를 포함한다: (a) 예상되는 심혈관 이익이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 있는지 결정하고, 있다면 대상자를 일일 4 g EPA로 치료하는 단계; 또는 (b) 예상되는 심혈관 이익이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 없는지 결정하고, 없다면 EPA를 이용한 치료로부터 대상자를 배제하고, 대신에 대상자를 스타틴으로 치료하는 단계.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 적어도 약 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 심혈관 사건을 감소시키기에 효과적인 기간 동안 일일 적어도 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA)을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상자는 심혈관 사건의 위험도를 감소시키기에 효과적인 기간 동안 심방 세동 및/또는 심방 조동을 발증시킨다.

[0015] 일부 양태에서, 본 개시내용은 적어도 약 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 65세 미만의 연령을 갖는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 심혈관 사건을 감소시키기에 효과적인 기간 동안 일일 적어도 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA)을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가를 나타내지 않는다.

[0016] 일부 구현예에서, 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제는 와파린, 베타 차단제, 칼슘 채널 차단제 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 와파린은 일일 약 25 mg의 용량으로 투여된다.

[0017] 일부 구현예에서, 대상자에 대한 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것은, 하나 이상의 심혈관 이익이 발생할 것으로 예상되는지 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건은 심방 세동 및/또는 심방 조동을 포함하지 않는다.

[0018] 일부 구현예에서, 대상자는 4 g의 EPA의 투여 전 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖지 않았다. 일부 구현예에서, 대상자는 심혈관 질환을 확립하였다. 일부 구현예에서, 확립된 심혈관 질환은 하기 중 임의의 하나의 존재에 의해 결정된다: 입증된(documented) 관상동맥 질환, 입증된 뇌혈관 질환, 입증된 경동맥 질환, 입증된 말초 동맥 질환, 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖지 않고 심혈관 질환에 대한 적어도 2개의 위험도 인자를 갖는다.

[0019] 일부 구현예에서, EPA는 일일 1 내지 4개의 투여량 단위로 대상자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상자는 적어도 약 4개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년 동안 EPA를 투여받는다.

[0020] 일부 구현예에서, 상기 대상자는 하기 중 하나 이상을 갖는다: 약 200 mg/dL 내지 약 300 mg/dL의 기준선 비-HDL-C 값; 약 250 mg/dL 내지 약 300 mg/dL의 기준선 총 콜레스테롤 값; 약 140 mg/dL 내지 약 200 mg/dL의 기준선 VLDL-C 값; 약 10 내지 약 30 mg/dL의 기준선 HDL-C 값; 및/또는 약 40 내지 약 100 mg/dL의 기준선 LDL-C 값.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 본 개시내용의 일 구현예에 따른 연구 디자인의 개략도이다.

도 2는 본 개시내용의 일 구현예에 따른 환자의 분포(disposition)를 나타내는 개략도이다.

도 3a 및 도 3b는 1차 복합 평가변수의 누적 발생빈도에 대한 대표적인 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 사건 곡선이다. 도 3a 및 도 3b는 5년의 경과에 걸쳐 1차 복합 평가변수에 대한 25% 상대 위험도 감소를 나타낸다.

도 4는 각각의 개별적인 평가변수의 최초 사건에 대해 시간으로서 분석된 1차 평가변수의 개별적인 구성요소의 대표적인 포레스트 플롯(forest plot)이고, 각각의 구성요소가 개별적으로 감소되었음을 나타낸다.

도 5a 및 도 5b는 핵심 2차 복합 평가변수의 누적 발생빈도에 대한 대표적인 카플란-마이어 사건 곡선이다. 도 5a 및 도 5b는 5년의 경과에 걸쳐 핵심 2차 복합 평가변수에 대해 26% RRR이 존재하였음을 나타낸다.

도 6은 ITT 집단에 대한 1차 및 핵심 2차 평가변수의 개별적인 구성요소의 대표적인 포레스트 플롯 분석이다.

도 7 및 도 8은 선택된 사전명시된 하위군에서 1차 효능 결과의 대표적인 포레스트 플롯이다. 도 6 및 도 7은 대상자의 기준선 트리글리세라이드 수준(예를 들어, ≥150 대 <150 mg/dL 또는 ≥200 또는 <200 mg/dL)이 1차 평가변수 결과에 영향을 주지 않았음을 나타낸다.

도 9 및 도 10은 선택된 사전명시된 하위군에서 2차 효능 결과의 대표적인 포레스트 플롯이다. 도 9 및 도 10은 대상자의 기준선 트리글리세라이드 수준(예를 들어, ≥150 대 <150 mg/dL 또는 ≥200 또는 <200 mg/dL)이 2차 평가변수 결과에 영향을 주지 않았음을 나타낸다.

도 11a 및 도 11b는 1년째에 달성된 트리글리세라이드 수준에 의한 1차 및 핵심 2차 평가변수의 대표적인 카플란-마이어 곡선이다. 도 11a 및 도 11b는 환자의 트리글리세라이드 수준이 1차 또는 핵심 2차 효능 평가변수 결과에 대해 위약과 비교하여 이코사펜트 에틸의 효능에 아무런 영향을 갖지 않았음을 나타낸다.

도 12는 평가변수의 사전명시된 계급 검사(hierarchical testing)의 대표적인 포레스트 플롯이고, 모든 개별적인 그리고 복합적인 허혈 평가변수가 이코사펜트 에틸(AMR101)에 의해 유의하게 감소되었음을 나타낸다.

도 13은 ITT 집단에 대해 시간 경과에 걸친 트리글리세라이드 중앙값의 대표적인 플롯이다.

도 14는 ITT 집단에 대해 시간 경과에 걸친 LDL-C(홉킨스 근사(Hopkins Approximation)) 중앙값의 대표적인 플롯이다.

도 15는 ITT 집단에 대해 무작위배정 일자로부터 연구로부터의 조기 종료까지의 시간에 대한 대표적인 카플란-마이어 곡선이다.

도 16은 본 개시내용의 일 구현예에 따른 연구 디자인의 개략도이다.

도 17은 환자에서 제1, 제2 및 재발성 허혈 사건의 분포를 도시하는 대표적인 막대 그래프이다. 도 13은 제1, 제2 및 재발성 허혈 사건이 위약과 비교하여 이코사펜트 에틸(IPE)에 무작위배정된 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 18은 전체 누적 1차 평가변수가 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 환자에서 감소되었음을 나타내는, 1차 평가변수에 대한 대표적인 전체 누적 사건 카플란-마이어 사건 곡선이다.

도 19는 2차 예방 코호트의 환자에 대해 1차 평가변수에 대한 대표적인 누적 사건 카플란-마이어 사건 곡선이며, 이는 도 18과 유사하게 누적 1차 평가변수 또한, 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 2차 예방 코호트의 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 20은 1차 예방 코호트의 환자에 대해 1차 평가변수에 대한 대표적인 누적 사건 카플란-마이어 사건 곡선이며, 이는 도 18 및 도 19와 유사하게 누적 1차 평가변수 또한, 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 1차 예방 코호트의 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 21은 1차 평가변수의 각각의 발생에 대한 총 사건의 대표적인 포레스트 플롯이다. 도 21은, 1차 복합 평가변수의 제1, 제2, 제3 또는 제4 발생이 위약과 비교하여 이코사펜트 에틸 군에서 일관되게 감소되었음을 나타낸다.

도 22는 전반적으로 그리고 구성요소에 의한, 제1 및 후속적인 1차 평가변수 사건의 비율에 대한 대표적인 파이 차트(pie chart)를 포함한다.

도 23은 복합 1차 평가변수의 이코사펜트 에틸 대 위약으로 5년 동안 치료받은 100명의 환자에서 위험도 차이를 도시하는 대표적인 그래프이다.

도 24는 1차 및 핵심 2차 효능 평가변수의 각각의 발생에 대한 총 사건의 대표적인 포레스트 플롯이다. 도 24는

1차 평가변수 사건의 각각의 구성요소에 대한 총 사건이 유의하게 감소되었음을 나타낸다.

도 25는 핵심 2차 평가변수에 대한 대표적인 전체 누적 사건 카플란-마이어 곡선이며, 전체 누적 핵심 2차 평가변수가 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 26은 2차 예방 코호트에서 환자에 대한 핵심 2차 평가변수에 대한 대표적인 누적 사건 카플란-마이어 곡선이며, 이는 도 25와 유사하게 누적 핵심 2차 평가변수 또한, 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 2차 예방 코호트의 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 27은 1차 예방 코호트에서 환자에 대한 핵심 2차 평가변수에 대한 대표적인 누적 사건 카플란-마이어 곡선이며, 이는 도 25 및 도 26과 유사하게 누적 1차 평가변수 또한, 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 1차 예방 코호트의 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 28은 1차 평가변수에 대한 무작위배정 이후로 년수(year)의 함수로서 대표적인 전체 누적 카플란-마이어 사건 곡선이며, 이는 전체 누적 1차 평가변수가 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 29는 핵심 2차 평가변수에 대한 무작위배정 이후로 년수의 함수로서 대표적인 전체 누적 카플란-마이어 사건 곡선이며, 이는 전체 누적 2차 평가변수가 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 30은 2차 예방 코호트에서 환자에 대한 1차 평가변수의 무작위배정 이후로 년수의 함수로서 재발성 사건에 대한 대표적인 카플란-마이어 사건 곡선이며, 이는 누적 1차 평가변수가 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 2차 예방 코호트의 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 31은 2차 예방 코호트에서 환자에 대한 핵심 2차 평가변수의 재발성 사건에 대한 무작위배정 이후로 년수의 함수로서 대표적인 카플란-마이어 사건 곡선이며, 이는 누적 핵심 2차 평가변수 또한 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 2차 예방 코호트의 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 32는 1차 예방 코호트에서 환자에 대한 1차 평가변수의 재발성 사건에 대한 무작위배정 이후로 년수의 함수로서 대표적인 카플란-마이어 사건 곡선이며, 이는 누적 1차 평가변수 또한 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 1차 예방 코호트의 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 33은 1차 예방 코호트에서 환자에 대한 핵심 2차 평가변수의 재발성 사건에 대한 무작위배정 이후로 년수의 함수로서 대표적인 카플란-마이어 사건 곡선이며, 이는 누적 핵심 2차 평가변수 또한 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 1차 예방 코호트의 환자에서 감소되었음을 나타낸다.

도 34는 이코사펜트 에틸 및 위약에 무작위배정된 환자에 대해 1차 복합 평가변수에 대한 그리고 각각의 개별적인 구성요소에 대한 1명의 환자 당 사건의 수에 의한 총 사건의 대표적인 플롯이다.

도 35a 및 도 36b는 AMR101 및 위약에 각각 무작위배정된 환자에 대한 총 1차 및 2차 복합 평가변수 사건의 대표적인 플로우 차트이다.

도 36은 전반적으로 그리고 구성요소에 의한, 제1 및 후속적인 1차 평가변수 사건의 비율에 대한 대표적인 파이 차트를 포함한다.

도 37a는 환자에서 총(즉, 제1 및 후속적인) 1차 복합 평가변수 사건의 분포를 도시하는 대표적인 막대 그래프이다. 도 37a는 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 환자에서 1차 조성물 평가변수에 대한 총 사건에서 30% 상대 위험도 감소가 있었음을 나타낸다.

도 37b는 ITT 집단에 대해 AMR101 대 위약에 1:1로 무작위배정된 환자에 대한 완전 데이터세트(Full Dataset)에서 제1 및 후속적인 1차 복합 평가변수 사건의 분포를 도시하는 대표적인 플롯이다.

도 38a 및 도 38b는 총(즉, 제1 및 후속적인) 사건에 대한 시간, 및 제1의 1차 복합 사건 및 제2 복합 평가변수 사건 각각까지의 시간에 걸친 대표적인 카플란-마이어 곡선이다. 도 38a 및 도 38b는 1차 평가변수와 핵심 2차 평가변수 둘 모두가 위약과 비교하여 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 환자에서 유의하게 감소되었음을 나타낸다.

도 39는 총 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수 사건의 대표적인 포레스트 플롯이고, 1차 및 2차 평가변수의 제1, 제2 및 제3 발생까지의 시간이 위약과 비교하여 이코사펜트 에틸에 무작위배정된 환자에서 유의하게 감소되었음을 나타낸다.

도 40은 이코사펜트 에틸 및 위약에 무작위배정된 환자에 대한 총 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수 및 각각의 개별적인 구성요소 또는 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯이고, 1차 및 핵심 2차 평가변수의 복합에서 유의한 감소가 있었을 뿐만 아니라 각각의 개별적인 구성요소 또한 유의하게 감소되었음을 나타낸다.

도 41a 및 도 41b는 각각 이코사펜트 에틸 및 위약에 무작위배정된 환자에 대한, 음이항 모델에 의한 선택된 하위군에서 총 1차 및 2차 복합 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯이다.

도 42는 복합 1차 평가변수의 총 구성요소에 대한 이코사펜트 에틸 대 위약으로 5년 동안 치료받은 환자에서 위험도 차이를 도시하는 대표적인 그래프이고, 12 건의 심혈관 사망, 42 건의 심근경색, 14 건의 뇌졸중, 76 건의 관상동맥 혈관재개통, 및 16 건의 불안정 협심증에 대한 입원 에피소드를 포함하여 대략 159 건의 총 1차 평가변수 사건이 해당 시간 프레임 내에서 예방될 수 있었음을 나타낸다.

도 43 및 도 44는 각각 비조정된 값 및 조정된 값을 갖는 감소된 데이터세트에 대한 총 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수 사건 및 제1, 제2 및 제3 발생에 대한 포레스트 플롯을 도시한다.

도 45 및 도 46은 각각 비조정된 값을 갖는 감소된 데이터세트에 대한 총 1차 복합 평가변수 사건 및 총 핵심 2차 복합 평가변수 사건 및 제1, 제2 및 제3 발생에 대한 포레스트 플롯을 도시한다.

도 47 및 도 48은 각각 조정된 값을 갖는 감소된 데이터세트에 대한 총 1차 복합 평가변수 사건 및 핵심 2차 복합 평가변수 사건 및 제1, 제2 및 제3 발생을 도시한다.

도 49 및 도 50은 각각 비조정된 값 및 조정된 값에 대한 완전 데이터세트에 대한 총 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수 사건 및 제1, 제2 및 제3 발생을 도시한다.

도 51은 ITT 집단에 대해 AMR101 대 위약으로 5년 동안 치료받은 1,000명의 환자에서 복합 1차 평가변수의 총 구성요소에 대한 위험도 차이를 도시하는 대표적인 막대 그래프이다.

도 52는 대상자에서 총 1차 복합 평가변수 사건의 감소를 트리글리세라이드 수준의 함수로서 도시하는 대표적인 포레스트 플롯이다. 도 52는 총 1차 복합 평가변수가 모든 환자에서 전체 트리글리세라이드 범위를 가로질러 그리고 각각의 정의된 트리글리세라이드 삼분위수 내에서 감소되었음을 나타낸다.

도 53은 대상자에서 1차 복합 평가변수 사건의 최초 사건까지의 시간을 트리글리세라이드 수준의 함수로서 도시하는 대표적인 포레스트 플롯이다. 도 53은 1차 복합 평가변수의 최초 사건까지의 시간이 전체 트리글리세라이드 범위에 걸쳐 감소되었음을 실증한다.

도 54는 ITT 집단에 대해 1년 사분위수(quartile)에서 기준선으로부터의 LDL-C 백분율 변화에 의해 1차 복합 평가변수에 미치는 이코사펜트 에틸의 효과를 도시하는 대표적인 포레스트 플롯이다.

도 55는 하루에 이코사펜트 에틸 4 g이 투여된 환자에서의 혈압에서 위약-교정된(corrected) 감소에 대한 대표적인 막대 그래프이다.

도 56은 각각의 제1, 제2, 제3 및 제4 사건에 대한 시간 경과에 따른 시험약 순응도에 대한 대표적인 막대 그래프이다.

도 57a 및 도 57b는 각각 ITT 집단에 대해 위약군에서 1년째에 LDL-C 증가 또는 변화없음/저하에 의한, AMR101 대 위약에 대한 무작위배정 일자로부터 1차 평가변수 및 핵심 2차 평가변수까지의 시간의 대표적인 카플란-마이어 곡선이다.

도 58a 및 도 58b는 각각 ITT 집단에 대해 위약군에서 2년째에 hsCRP 증가 또는 변화없음/저하에 의한, AMR101 대 위약에 대한 무작위배정 일자로부터 1차 평가변수 및 핵심 2차 평가변수까지의 시간의 대표적인 카플란-마이어 곡선이다.

도 59는 ITT 집단에 대한 하위군(지리학적 지역, 심혈관 위험도 범주, 기준선 에제티미베 사용, 성별, 및 연령군)에 의한 1차 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯 분석이다.

도 60은 ITT 집단에 대한 하위군(백인 대 유색 인종, 기준선 당뇨병, 기준선 스타틴 강도, TG ≥ 200 대 < 200 mg/dL, TG ≥ 150 대 < 150 mg/dL, 및 TG ≥ 200 및 HDL-C ≤ 35 mg/dL)에 의한 1차 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯 분석이다.

도 61은 ITT 집단에 대한 하위군(US 대 비-US, hsCRP ≤ 2 대 > 2 mg/L, hsCRP ≤ 3 대 > 3 mg/L, 기준선

eGFR, 삼분위수에 의한 LDL-C(유래), 및 삼분위수에 의한 HDL-C)에 의한 1차 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯 분석이다.

도 62는 ITT 집단에 대한 하위군(삼분위수에 의한 Apo B, 삼분위수에 의한 비-HDL-C, 및 삼분위수에 의한 TG)에 의한 1차 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯 분석이다.

도 63은 ITT 집단에 대한 하위군(지리학적 지역, 심혈관 위험도 범주, 기준선 에제티미베 사용, 성별, 및 연령군)에 의한 핵심 2차 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯 분석이다.

도 64는 ITT 집단에 대한 하위군(백인 대 유색 인종, 기준선 당뇨병, 기준선 스타틴 강도, TG ≥ 200 대 < 200 mg/dL, TG ≥ 150 대 < 150 mg/dL, 및 TG ≥ 200 및 HDL-C ≤ 35 mg/dL)에 의한 핵심 2차 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯 분석이다.

도 65는 ITT 집단에 대한 하위군(US 대 비-US, hsCRP ≤ 2 대 > 2 mg/L, hsCRP ≤ 3 대 > 3 mg/L, 기준선 eGFR, 삼분위수에 의한 LDL-C(유래), 및 삼분위수에 의한 HDL-C)에 의한 핵심 2차 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯 분석이다.

도 66은 ITT 집단에 대한 하위군(삼분위수에 의한 Apo B, 삼분위수에 의한 비-HDL-C, 및 삼분위수에 의한 TG)에 의한 핵심 2차 평가변수의 대표적인 포레스트 플롯 분석이다.

도 67은 사전-명시된 계층적 평가변수 검사를 도시하는 대표적인 포레스트 플롯이며, 이는 각각의 평가변수에 대한 상대 위험도 감소(RRR: relative risk reduction)를 강조한다.

도 68은 ITT 집단에 대해 기준선에서 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 인해 ≥ 24시간의 입원을 필요로 한 이코사펜트 에틸군과 위약군 둘 다로부터의 환자를 도시하는 대표적인 포레스트 플롯이다.

도 69a는 ITT 집단에 대해 위약군과 이코사펜트 에틸군 사이에서의 심방 세동 및/또는 심방 조동 및 출혈 중복, 뿐만 아니라 2개 군 사이에서의 위험도 차이를 도시하는 대표적인 플롯이다.

도 69b는 2차 예방 코호트에 대해 위약군과 이코사펜트 에틸군 사이에서의 심방 세동 및/또는 심방 조동 및 출혈 중복을 도시하는 대표적인 플롯이다.

도 69c는 고위험도 1차 예방 코호트에 대해 위약군과 이코사펜트 에틸군 사이에서의 심방 세동 및/또는 심방 조동 및 출혈 중복을 도시하는 대표적인 플롯이다.

도 70a 및 도 70b는 ITT 집단에 대해 치료군에 의한 24시간 초과의 입원을 요하는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 평가변수까지의 시간을 도시하는 대표적인 카플란-마이어 곡선이다.

도 71은 ITT 집단에 대해 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력에 의한 평가변수를 요약한 대표적인 포레스트 플롯이다.

도 72는 ITT 집단에 대해 진행중인 심방 세동 및/또는 심방 조동에 의한 평가변수를 요약한 대표적인 포레스트 플롯이다.

도 73은 ITT 집단으로부터 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는 환자에 기초한 평가변수를 요약한 대표적인 포레스트 플롯이다.

도 74는 고위험도 1차 예방 코호트에 대한 심방 세동 및/또는 심방 조동의 기준선 이력에 의해 양성으로 심사된(adjudicated) 심방 세동 또는 심방 조동을 도시하는 대표적인 포레스트 플롯이다.

도 75는 2차 예방 코호트에 대한 심방 세동 또는 심방 조동의 기준선 이력에 의해 양성으로 심사된 심방 세동 또는 심방 조동을 도시하는 대표적인 포레스트 플롯이다.

도 76은 ITT 집단에 대해 기준선에 의한 24시간 초과의 입원을 요하는 심방 세동 및/또는 심방 조동을 도시하는 포레스트 플롯이다.

도 77은 65세 미만의 환자에 대한 이익 및 위험도 고려사항을 도시하는 대표적인 막대 그래프이고, 환자 집단에서 심방 세동의 발병에 대한 저하된 위험도를 보여준다.

도 78은 65세의 환자에 대한 이익 및 위험도 고려사항을 도시하는 대표적인 막대 그래프이고, 환자 집단에서 심방 세동의 발병에 대한 증가된 위험도를 보여준다.

도 79는 안전성 집단에 대해 시간 경과에 걸친 헤모글로빈 수준의 중앙값의 변화를 도시하는 대표적인 플롯이다.

도 80은 안전성 집단에 대해 시간 경과에 걸친 혈소판 카운트의 중앙값의 변화를 도시하는 대표적인 플롯이다.

도 81은 안전성 집단에 대해 시간 경과에 걸친 알라닌 아미노전이효소(ALT: alanine aminotransferase)의 중앙값의 변화를 도시하는 대표적인 플롯이다.

도 82는 안전성 집단에 대해 시간 경과에 걸친 아스파르테이트 아미노전이효소(AST: aspartate aminotransferase)의 중앙값의 변화를 도시하는 대표적인 플롯이다.

도 83은 ITT 집단에 대해 약물-유도 중증 간독성의 평가를 위한 ALT 또는 AST의 피크값 대 총 빌리루빈의 피크값의 분포를 도시하는 대표적인 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 개시내용은 다양한 형태로 구현될 수 있으나, 본 개시내용이 본 발명의 예시로서 고려되어야 하고 본 발명을 예시된 특정 구현예로 제한하도록 의도되지 않는다는 이해 하에 여러 구현예의 하기 설명이 이루어진다. 제목은 편의상 제공될 뿐이고, 본 발명을 임의의 방식으로 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 임의의 제목 하에 예시된 구현예는 임의의 다른 제목 하에 예시된 구현예와 조합될 수 있다.

[0023] 본 출원에서 명시된 다양한 정량적 값에서 수치의 사용은 명백히 다르게 나타내지 않는 한, 언급된 범위 내의 최소값과 최대값 둘 모두 앞에 단어 "약"이 존재하는 것처럼 근사치로서 언급된다. 항상 분명하게 언급되지는 않더라도, 모든 수치 표기에 용어 "약"이 선행되는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 범위 형식은 편의성 및 간결성을 위해 사용되는 것으로 이해되어야 하고, 범위의 한계로서 분명히 명시된 수치를 포함할 뿐만 아니라 각각의 수치 및 하위-범위가 분명히 명시된 것처럼 해당 범위 내에 포괄된 모든 개별적인 수치 및 하위-범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 약 1 내지 약 200의 범위 내의 비(ratio)는 약 1 내지 약 200의 분명히 언급된 한계를 포함할 뿐만 아니라, 개별적인 비, 예컨대 약 2, 약 3, 및 약 4, 및 하위-범위, 예컨대 약 10 내지 약 50, 약 20 내지 약 100 등을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 항상 분명히 언급되는 것은 아니지만, 본원에 기재된 시약은 단지 예시적이고, 이의 등가물은 당업계에 알려져 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "약"은 측정 가능한 값, 예컨대 양 또는 농도 등을 지칭하는 경우, 명시된 양의 20%, 10%, 5%, 1%, 0.5% 또는 심지어 0.1%의 변화량(variation)을 포괄하는 것으로 의미된다.

[0025] 본원에 사용된 용어 "유도체"는 지방산을 지칭할 때, 예를 들어 유리산(free acid) 형태의 지방산(즉, 말단 카르복실산 작용기)으로부터 화학 사건에 의해 유래된 임의의 변형된 형태의 지방산을 포괄하는 것으로 의미된다. 본원에 사용된 지방산 유도체의 비제한적인 예는 알킬 에스테르, 예컨대 메틸 에스테르, 프로필 에스테르, 부틸 에스테르 또는 에틸 에스테르, 지방산의 염, 예컨대 리튬, 나트륨 또는 칼륨 염, 또는 글리세라이드 형태의 지방산, 예컨대 모노-, 디- 또는 트리글리세라이드 지방산을 포함한다.

[0026] 일 구현예에서, EPA의 유도체가 EPA 대신에 투여되는 경우, 하루에 대상자에게 투여되는 EPA 유도체의 양은, 인간 대상자에게 일일 4 g의 E-EPA를 투여함으로써 생성되는 EPA의 약동학적 프로파일을 최대 혈청 EPA 농도(C_{max}) 및 곡선 아래 면적(AUC)에 관해 실질적으로 매치하기에 충분한 양으로서, 본원에서 "EPA 유도체의 용량-당량(dose-equivalent amount)"으로 지칭된다. 하루에 3.7 g 용량의 EPA에 관해, E-EPA의 용량-당량은 하루에 약 4 g의 E-EPA이다.

[0027] 일 구현예에서, 에이코사펜타엔산의 유리 지방산은 대상자에게 투여되고, 투여되는 양은 인간 대상자에게 일일 4 g의 E-EPA를 투여함으로써 생성되는 약동학적 프로파일을 실질적으로 매치하기에 충분한 그램 중량이다. 또 다른 구현예에서, 에이코사펜타엔산의 유도체는 대상자에게 투여되고, 투여되는 양은 인간 대상자에게 일일 4 g의 E-EPA를 투여함으로써 생성되는 약동학적 프로파일을 실질적으로 매치하기에 충분한 그램 중량이다. 하루에 3.7 g 용량의 에이코사펜타엔산에 관해, E-EPA의 용량-당량은 하루에 약 4 g의 E-EPA이다.

[0028] 본원에 사용된 어구 "대조군 대상자"는 검사 대상자와의 비교를 위한 기준으로서 사용되는 임의의 대상자를 지칭한다. 대조군 대상자는 조성물이 투여되지 않은 임의의 대상자, 검사 조성물 이외의 조성물(예를 들어, 365 mg의 E-EPA 및 375 mg의 E-DHA로 이루어진 Lovaza®)이 투여된 임의의 대상자, 또는 위약이 투여된 임의의 대상자를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0029] 본원에 사용된 어구 "심혈관 위험도 범주 1"은 확립된 심혈관 질환을 갖는 것으로 범주화된 대상자를 지칭한다. 심혈관 위험도 범주 1로부터의 환자는 2차 예방 코호트에 계층화되었다. 심혈관 위험도 범주 1에 의해 정의된 환자에 대한 지정은 종합해서, 2차 예방 계층, 2차 예방 코호트 및 1차 위험도 범주로서 지칭된다.

[0030] 본원에 사용된 어구 "심혈관 위험도 범주 2"는 당뇨병(그 자체가 심혈관 질환에 대한 위험도 인자임)을 갖고 심혈관 질환에 대한 적어도 하나의 추가 위험도 인자를 갖는 것으로 범주화되지만 확립된 심혈관 질환을 갖지 않는 대상자를 지칭한다. 심혈관 위험도 범주 2로부터의 환자는 1차 예방 코호트에 계층화되었다. 심혈관 위험도 범주 1에 의해 정의되는 환자의 지정은 종합해서, 1차 예방 계층, 1차 예방 코호트 및 2차 위험도 범주로서 지칭된다.

[0031] 또한, 범위의 개시내용은 언급된 최소값과 최대값 사이의 모든 값뿐만 아니라 이러한 값에 의해 형성될 수 있는 임의의 범위를 포함하는 연속적인 범위로서 의도된다. 또한, 개시된 수치를 임의의 다른 개시된 수치로 나눔으로써 형성될 수 있는 임의의 비율 및 모든 비율(및 임의의 이러한 비율의 범위)가 본원에 개시된다. 그러므로, 당업자는 많은 이러한 비율, 범위 및 비율의 범위가 본원에 제시된 수치로부터 명료하게 유래될 수 있음을 이해할 것이고, 모든 경우에, 이러한 비율, 범위, 및 비율의 범위는 본 개시내용의 다양한 구현예를 나타낸다.

[0032] 본원에 사용된 어구 "통계학적 유의성"은 검사 또는 실험에 의해 발생된 데이터로부터의 결과를 지칭하며, 무작위로 또는 우연에 의해 발생하지 않는 것 같지만, 대신에 구체적인 원인에 기인하는 것 같다. 통계학적 유의성은 계산된 확률(p-값)로부터 평가되며, 여기서, p-값은 데이터 샘플의 평균 및 표준 편차의 함수이고, 이 값 아래에서의 확률은 우연에 의해 또는 샘플링 오차에 의해 발생된 통계학적 결과임을 나타낸다. 결과는, p-값이 0.05 이하인 경우, 통계학적으로 유의한 것으로 여겨지고, 이는 95%의 신뢰 수준에 상응한다.

[0033] "포함하는" 또는 "포함한다"는 조성물 및 방법이 언급된 요소를 포함하지만 다른 것들을 배제하지 않음을 의미하고자 한다. "~로 본질적으로 구성되는"은 정의된 조성물 및 방법에 사용될 때, 언급된 목적을 위한 조합에 임의의 본질적인 유의성의 다른 요소를 배제하는 것을 의미해야 한다. 따라서, 본원에 정의된 바와 같은 요소로 본질적으로 구성된 조성물은 청구된 발명의 기본적인 특징 및 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 다른 물질 또는 단계를 배제하지 않을 것이다. "~로 구성되는"은 다른 성분 및 실질적인 방법 단계의 미량 초과의 요소를 배제하는 것을 의미해야 한다. 각각의 이들 전이부(transition term)에 의해 정의된 구현예는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0034] 약어 목록: ANOVA, 분산 분석; ASCVD, 아테롬성동맥경화증성 심혈관 질환; CI, 신뢰 구간; RRR, 상대 위험도 감소; HR, 위험비; CV, 심혈관; DM, 진성 당뇨병; HDL-C, 고밀도 지질단백질 콜레스테롤; HIV/AIDS, 인간 면역결핍 바이러스/후천적 면역 결핍 증후군; ICD-9, 국제 질병 분류, 9차 개정판; TG, 트리글리세라이드; TC, 총 콜레스테롤; VLDL-C 초저밀도 지질단백질 콜레스테롤, apo B, 아포지질단백질 B; hsCRP, 고 민감도-C 사건성 단백질; hsTnT, 고 민감도 트로포닌; RLP-C, 잔유물 유사 입자 콜레스테롤; LDL-C, 저밀도 지질단백질 콜레스테롤; MI, 심근경색; 비-HDL-C, 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤; PAD, 말초 동맥 질환; REDUCE-IT, 이코사펜트 에틸을 이용한 심혈관 사건의 감소-중재 시험; SD, 표준 편차; TG, 트리글리세라이드; 및 HLB; 친수성 친유성 균형.

[0035] 조성물

[0036] 일 구현예에서, 본 개시내용의 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, 약 2500 mg, 약 2525 mg, 약 2550 mg, 약 2575 mg, 약 2600 mg, 약 2625 mg, 약 2650 mg, 약 2675 mg, 약 2700 mg, 약 2725 mg, 약 2750 mg, 약 2775 mg, 약 2800 mg, 약 2825 mg, 약 2850 mg, 약 2875 mg, 약 2900 mg, 약 2925 mg, 약 2950

mg, 약 2975 mg, 약 3000 mg, 약 3025 mg, 약 3050 mg, 약 3075 mg, 약 3100 mg, 약 3125 mg, 약 3150 mg, 약 3175 mg, 약 3200 mg, 약 3225 mg, 약 3250 mg, 약 3275 mg, 약 3300 mg, 약 3325 mg, 약 3350 mg, 약 3375 mg, 약 3400 mg, 약 3425 mg, 약 3450 mg, 약 3475 mg, 약 3500 mg, 약 3525 mg, 약 3550 mg, 약 3575 mg, 약 3600 mg, 약 3625 mg, 약 3650 mg, 약 3675 mg, 약 3700 mg, 약 3725 mg, 약 3750 mg, 약 3775 mg, 약 3800 mg, 약 3825 mg, 약 3850 mg, 약 3875 mg, 약 3900 mg, 약 3925 mg, 약 3950 mg, 약 3975 mg, 약 4000 mg, 약 4025 mg, 약 4050 mg, 약 4075 mg, 약 4100 mg, 약 4125 mg, 약 4150 mg, 약 4175 mg, 약 4200 mg, 약 4225 mg, 약 4250 mg, 약 4275 mg, 약 4300 mg, 약 4325 mg, 약 4350 mg, 약 4375 mg, 약 4400 mg, 약 4425 mg, 약 4450 mg, 약 4475 mg, 약 4500 mg, 약 4525 mg, 약 4550 mg, 약 4575 mg, 약 4600 mg, 약 4625 mg, 약 4650 mg, 약 4675 mg, 약 4700 mg, 약 4725 mg, 약 4750 mg, 약 4775 mg, 약 4800 mg, 약 4825 mg, 약 4850 mg, 약 4875 mg, 약 4900 mg, 약 4925 mg, 약 4950 mg, 약 4975 mg, 약 5000 mg, 약 5025 mg, 약 5050 mg, 약 5075 mg, 약 5100 mg, 약 5125 mg, 약 5150 mg, 약 5175 mg, 약 5200 mg, 약 5225 mg, 약 5250 mg, 약 5275 mg, 약 5300 mg, 약 5325 mg, 약 5350 mg, 약 5375 mg, 약 5400 mg, 약 5425 mg, 약 5450 mg, 약 5475 mg, 약 5500 mg, 약 5525 mg, 약 5550 mg, 약 5575 mg, 약 5600 mg, 약 5625 mg, 약 5650 mg, 약 5675 mg, 약 5700 mg, 약 5725 mg, 약 5750 mg, 약 5775 mg, 약 5800 mg, 약 5825 mg, 약 5850 mg, 약 5875 mg, 약 5900 mg, 약 5925 mg, 약 5950 mg, 약 5975 mg, 약 6000 mg, 약 6025 mg, 약 6050 mg, 약 6075 mg, 약 6100 mg, 약 6125 mg, 약 6150 mg, 약 6175 mg, 약 6200 mg, 약 6225 mg, 약 6250 mg, 약 6275 mg, 약 6300 mg, 약 6325 mg, 약 6350 mg, 약 6375 mg, 약 6400 mg, 약 6425 mg, 약 6450 mg, 약 6475 mg, 약 6500 mg, 약 6525 mg, 약 6550 mg, 약 6575 mg, 약 6600 mg, 약 6625 mg, 약 6650 mg, 약 6675 mg, 약 6700 mg, 약 6725 mg, 약 6750 mg, 약 6775 mg, 약 6800 mg, 약 6825 mg, 약 6850 mg, 약 6875 mg, 약 6900 mg, 약 6925 mg, 약 6950 mg, 약 6975 mg, 약 7000 mg, 약 7025 mg, 약 7050 mg, 약 7075 mg, 약 7100 mg, 약 7125 mg, 약 7150 mg, 약 7175 mg, 약 7200 mg, 약 7225 mg, 약 7250 mg, 약 7275 mg, 약 7300 mg, 약 7325 mg, 약 7350 mg, 약 7375 mg, 약 7400 mg, 약 7425 mg, 약 7450 mg, 약 7475 mg, 약 7500 mg, 약 7525 mg, 약 7550 mg, 약 7575 mg, 약 7600 mg, 약 7625 mg, 약 7650 mg, 약 7675 mg, 약 7700 mg, 약 7725 mg, 약 7750 mg, 약 7775 mg, 약 7800 mg, 약 7825 mg, 약 7850 mg, 약 7875 mg, 약 7900 mg, 약 7925 mg, 약 7950 mg, 약 7975 mg, 약 8000 mg, 약 8025 mg, 약 8050 mg, 약 8075 mg, 약 8100 mg, 약 8125 mg, 약 8150 mg, 약 8175 mg, 약 8200 mg, 약 8225 mg, 약 8250 mg, 약 8275 mg, 약 8300 mg, 약 8325 mg, 약 8350 mg, 약 8375 mg, 약 8400 mg, 약 8425 mg, 약 8450 mg, 약 8475 mg, 약 8500 mg, 약 8525 mg, 약 8550 mg, 약 8575 mg, 약 8600 mg, 약 8625 mg, 약 8650 mg, 약 8675 mg, 약 8700 mg, 약 8725 mg, 약 8750 mg, 약 8775 mg, 약 8800 mg, 약 8825 mg, 약 8850 mg, 약 8875 mg, 약 8900 mg, 약 8925 mg, 약 8950 mg, 약 8975 mg, 약 9000 mg, 약 9025 mg, 약 9050 mg, 약 9075 mg, 약 9100 mg, 약 9125 mg, 약 9150 mg, 약 9175 mg, 약 9200 mg, 약 9225 mg, 약 9250 mg, 약 9275 mg, 약 9300 mg, 약 9325 mg, 약 9350 mg, 약 9375 mg, 약 9400 mg, 약 9425 mg, 약 9450 mg, 약 9475 mg, 약 9500 mg, 약 9525 mg, 약 9550 mg, 약 9575 mg, 약 9600 mg, 약 9625 mg, 약 9650 mg, 약 9675 mg, 약 9700 mg, 약 9725 mg, 약 9750 mg, 약 9775 mg, 약 9800 mg, 약 9825 mg, 약 9850 mg, 약 9875 mg, 약 9900 mg, 약 9925 mg, 약 9950 mg, 약 9975 mg, 또는 약 10,000 mg의 일일 용량의 에이코사펜타노산을 제공하기에 충분한 양으로 대상자에게 투여된다.

[0037] 일 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 조성물은 종합해서 본원에서 "EPA"로서 지칭되는 에이코사펜타엔산, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 에스테르, 유도체, 컨쥬게이트 또는 염, 또는 이들 중 임의의 혼합물을 포함한다. 본 맥락에서 용어 "약학적으로 허용 가능한"은, 해당 성분이 대상자에 허용 불가능한 독성 또는 조성물의 다른 구성요소와 상호작용을 생성하지 않음을 의미한다. 일 구현예에서, EPA의 유도체는 메틸 또는 기타 알킬 에스테르, 재-에스테르화된 모노글리세라이드, 재-에스테르화된 디글리세라이드 및 재-에스테르화된 트리글리세라이드 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 일 구현예에서, EPA의 이러한 유도체는 4 그램의 에틸 이코사펜테이트에 함유된 동일한 몰수의 EPA를 함유하는 양으로 매일 투여된다.

[0038] 다른 구현예에서, EPA는 에이코사펜타엔산 에스테르를 포함한다. 다른 구현예에서, EPA는 에이코사펜타엔산의 C_1 ~ C_5 알킬 에스테르를 포함한다. 다른 구현예에서, EPA는 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르(E-EPA), 에이코사펜타엔산 메틸 에스테르, 에이코사펜타엔산 프로필 에스테르 또는 에이코사펜타엔산 부틸 에스테르를 포함한다.

[0039] 다른 구현예에서, EPA는 에틸-EPA, 메틸-EPA, 리튬 EPA, 모노-, 디- 또는 트리글리세라이드 EPA, 또는 EPA의 임의의 다른 에스테르 또는 염 형태, 또는 EPA의 유리산 형태이다. EPA는 또한 이의 산화 비율을 늦추지만 이의 생물학적 작용을 임의의 실질적인 정도까지 변화시키지 않는 2-치환된 유도체 또는 다른 유도체의 형태일 수 있다. 임의의 특정 형태의 EPA(예를 들어, 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르, 이코사펜트 에틸 또는 E-EPA)가 본

출원 전체에 걸쳐 지칭되는 경우, 유리산 형태의 이코사펜트 메틸 또는 에이코사펜타엔산을 포함하여 EPA의 임의의 약학적으로 허용 가능한 유도체는 이의 자리에서 치환될 수 있다. 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르, 이코사펜트 에틸 및 E-EPA는 상호교환적으로 지칭된다.

[0040] 또 다른 구현예에서, EPA는 본 개시내용의 방법에 따라 유용한 조성물에 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, 약 2500 mg, 약 2525 mg, 약 2550 mg, 약 2575 mg, 약 2600 mg, 약 2625 mg, 약 2650 mg, 약 2675 mg, 약 2700 mg, 약 2725 mg, 약 2750 mg, 약 2775 mg, 약 2800 mg, 약 2825 mg, 약 2850 mg, 약 2875 mg, 약 2900 mg, 약 2925 mg, 약 2950 mg, 약 2975 mg, 약 3000 mg, 약 3025 mg, 약 3050 mg, 약 3075 mg, 약 3100 mg, 약 3125 mg, 약 3150 mg, 약 3175 mg, 약 3200 mg, 약 3225 mg, 약 3250 mg, 약 3275 mg, 약 3300 mg, 약 3325 mg, 약 3350 mg, 약 3375 mg, 약 3400 mg, 약 3425 mg, 약 3450 mg, 약 3475 mg, 약 3500 mg, 약 3525 mg, 약 3550 mg, 약 3575 mg, 약 3600 mg, 약 3625 mg, 약 3650 mg, 약 3675 mg, 약 3700 mg, 약 3725 mg, 약 3750 mg, 약 3775 mg, 약 3800 mg, 약 3825 mg, 약 3850 mg, 약 3875 mg, 약 3900 mg, 약 3925 mg, 약 3950 mg, 약 3975 mg, 약 4000 mg, 약 4025 mg, 약 4050 mg, 약 4075 mg, 약 4100 mg, 약 4125 mg, 약 4150 mg, 약 4175 mg, 약 4200 mg, 약 4225 mg, 약 4250 mg, 약 4275 mg, 약 4300 mg, 약 4325 mg, 약 4350 mg, 약 4375 mg, 약 4400 mg, 약 4425 mg, 약 4450 mg, 약 4475 mg, 약 4500 mg, 약 4525 mg, 약 4550 mg, 약 4575 mg, 약 4600 mg, 약 4625 mg, 약 4650 mg, 약 4675 mg, 약 4700 mg, 약 4725 mg, 약 4750 mg, 약 4775 mg, 약 4800 mg, 약 4825 mg, 약 4850 mg, 약 4875 mg, 약 4900 mg, 약 4925 mg, 약 4950 mg, 약 4975 mg, 또는 약 5000 mg의 양으로 존재한다.

[0041] 다른 구현예에서, 본 개시내용에 따라 유용한 조성물은 있다면 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(DHA)을 함유한다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 DHA를 실질적으로 함유하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용에 유용한 조성물은 DHA 및/또는 이의 유도체를 함유하지 않는다. 일 구현예에서, DHA의 유도체는 메틸 또는 다른 알킬 에스테르, 재-에스테르화된 모노글리세라이드, 재-에스테르화된 디글리세라이드 및 재-에스테르화된 트리글리세라이드 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0042] 다른 구현예에서, EPA는 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량%, 또는 1 중량% 내지 약 100 중량%의, 본 개시내용의 방법에 유용한 조성물에 존재하는 모든 지방산을 포함한다.

[0043] 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 96 중량%의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르 및 약 2 중량% 미만의 보존제를 포함한다. 일부 구현예에서, 보존제는 토코페롤, 예컨대 모두-라세미형 α-토코페롤이다.

[0044] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 따라 유용한 조성물은 총 조성물의 중량에 의해 또는 총 지방산 함량의 중량에 의해 약 10 중량% 미만, 약 9 중량% 미만, 약 8 중량% 미만, 약 7 중량% 미만, 약 6 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 4 중량% 미만, 약 3 중량% 미만, 약 2 중량% 미만, 약 1 중량% 미만, 약 0.5 중량% 미만 또는 약 0.25 중량% 미만의, EPA 이외의 임의의 지방산을 함유한다. "EPA 이외의 지방산"의 예시적인 예는 리놀렌산(LA), 아라키돈산(AA), 도코사헥사엔산(DHA), 알파-리놀렌산(ALA), 스테아라돈산(STA), 에이코사트리엔산(ETA) 및/또는 도코사펜타엔산(DPA)을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 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%의, EPA 및/또는 DHA 이외의 총 지방산을 함유한다. 일 구현예에서, EPA 이외의 지방산은 이들 지방산의 유도체를 포함한다. 지방산의 유도체는 지방산의 메틸 또는 다른 알킬 에스테르, 재-에스테르화된 모노글리세라이드, 재-에스테르화된

디글리세라이드 및 재-에스테르화된 트리글리세라이드 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0045] 다른 구현예에서, 본 개시내용에 따라 유용한 조성물은 하기 특징 중 하나 이상을 가진다: (a) 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르는 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량% 또는 적어도 약 98 중량%의, 조성물에 존재하는 모든 지방산을 나타내며; (b) 조성물은 약 4 중량% 이하, 약 3 중량% 이하, 또는 약 2 중량% 이하의, 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르 이외의 총 지방산을 함유하며; (c) 조성물은 약 0.6% 이하, 약 0.5% 이하, 또는 약 0.4% 이하의, 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르 이외의 임의의 개별적인 지방산을 함유하며; (d) 조성물은 약 1 내지 약 2, 약 1.2 내지 약 1.8, 또는 약 1.4 내지 약 1.5의 굴절률(20℃)을 가지며; (e) 조성물은 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 가지며; (e) 조성물은 약 20 ppm 이하, 약 15 ppm 이하 또는 약 10 ppm 이하의 중금속을 함유하며; (f) 조성물은 약 5 ppm 이하, 약 4 ppm 이하, 약 3 ppm 이하, 또는 약 2 ppm 이하의 비소를 함유하며, 및/또는 (g) 조성물은 약 5 meq/kg 이하, 약 4 meq/kg 이하, 약 3 meq/kg 이하 또는 약 2 meq/kg 이하의 퍼옥사이드 값을 가진다.

[0046] 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 조성물은 자가-유화(self-emulsifying) 조성물이다. 일부 구현예에서, 자가-유화 조성물은 오메가-3 지방산 및 이의 유도체(예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 에스테르)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 유화제를 포함한다. 일부 구현예에서, 유화제는 적어도 약 10의 친수성 친유성 균형(HLB)을 가진다. 유화제의 비제한적인 예는 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 수크로스 지방산 에스테르 및 레시틴을 포함한다. 다른 구현예에서, 오메가-3 지방산 또는 이의 유도체는 조성물의 총 중량에 의해 또는 총 조성물의 총 지방산의 중량에 의해 약 50 중량% 내지 약 95 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 오메가-3 지방산은 EPA 및/또는 DHA이다. 일부 구현예에서, EPA는 자가-유화 조성물에 존재하는 모든 지방산의 적어도 약 95 중량%의 양으로 존재한다. 다른 구현예에서, 조성물은 DHA를 실질적으로 함유하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 에탄올을 실질적으로 함유하지 않는다.

[0047] 다른 구현예에서, 조성물은 상기 조성물의 총 중량에 의해 약 50 중량% 내지 약 95 중량%의 오메가-3 다중불포화된 지방산 및 이의 유도체(예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 에스테르)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 자가-유화 조성물이다. 다른 구현예에서, 조성물은 상기 조성물의 총 중량에 의해 약 1 중량% 내지 약 20 중량%의, 적어도 약 10의 친수성 친유성 균형을 갖는 유화제로서 수크로스 지방산 에스테르를 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 글리세린을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 총 조성물의 중량에 의해 약 0 중량% 내지 약 5 중량%의 에탄올을 포함한다. 다른 구현예에서, 자가-유화 조성물은 상기 조성물의 총 중량에 의해 약 50 중량% 내지 약 95 중량%의, 오메가-3 다중불포화된 지방산 및 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물; 상기 조성물의 총 중량에 의해 약 1 중량% 내지 약 20 중량%의, 적어도 약 10의 HLB를 갖는 유화제로서 수크로스 지방산 에스테르; 글리세린; 및 상기 조성물의 총 중량에 의해 약 0 중량% 내지 약 4 중량%의 에탄올을 포함한다. 다른 구현예에서, 수크로스 지방산 에스테르는 수크로스 라우레이트, 수크로스 미리스테이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트 또는 수크로스 올레에이트 중 하나 이상이다. 다른 구현예에서, 오메가-3 다중불포화된 지방산은 EPA, DHA 또는 이들의 유도체 중 하나 이상이다. 또 다른 구현예에서, 오메가-3 다중불포화된 지방산은 에틸-EPA 및/또는 에틸-DHA이다.

[0048] 다른 구현예에서, 조성물은 상기 조성물의 총 중량에 의해 약 50 중량% 내지 약 95 중량%의, 오메가-3 다중불포화된 지방산 및 이의 유도체(예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염 및 에스테르)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물; 및 상기 조성물의 총 중량에 의해 약 5 중량% 내지 약 50 중량%의 적어도 약 10의 HLB를 갖는 유화제를 포함하는 자가-유화 조성물이며; 여기서, 에탄올 함량은 상기 조성물의 총 중량에 의해 최대 약 4 중량%이다. 일부 구현예에서, 오메가-3 다중불포화된 지방산은 EPA 및/또는 DHA이다. 다른 구현예에서, 조성물은 에탄올을 함유하지 않는다. 다른 구현예에서, 유화제는 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 수크로스 지방산 에스테르 및 레시틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원이다. 다른 구현예에서, 유화제는 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 및 수크로스 지방산 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원이다.

[0049] 다른 구현예에서, 수소화된 피마자유는 폴리옥시에틸렌(20) 수소화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌(40) 수소화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌(50) 수소화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화된 피마자유 또는 폴리옥시에틸렌

(100) 수소화된 피마자유로 이루어지거나 이들을 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원이다. 다른 구현예에서, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원이다. 다른 구현예에서, 수크로스 지방산 에스테르는 수크로스 라우레이트, 수크로스 미리스테이트, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트 및 수크로스 올레에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원이다.

[0050] 일부 구현예에서, 조성물은 대두 레시틴, 효소적으로 분해된 대두 레시틴, 수소화된 대두 레시틴 및 난황 레시틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 레시틴을 함유한다. 다른 구현예에서, 조성물은 다가(polyhydric) 알코올을 함유하며, 여기서, 다가 알코올은 프로필렌 글리콜 또는 글리세린이다. 다른 구현예에서, 조성물은 EPA, DHA, 및/또는 이의 유도체(예를 들어, 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 에스테르)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원을 함유하며, 여기서, 조성물은 에틸-EPA 및/또는 에틸-DHA를 함유한다. 다른 구현예에서, 조성물은 적어도 약 10의 HLB를 갖는 유화제를 포함하고, 100 중량부의 오메가-3 다중불포화된 지방산 및/또는 이의 유도체(예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 에스테르)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물에 관해 약 10 내지 약 100 중량부이다.

[0051] 다른 구현예에서, 자가-유화 조성물은 약 70 중량% 내지 약 90 중량%의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르를 제1 의약 구성요소로서 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 0.5 중량% 내지 약 0.6 중량%의 물을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 1 중량% 내지 약 29 중량%의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르를 유화제로서 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 약 100 중량부의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르에 관해 약 1 내지 약 25 중량부의 레시틴을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 피타바스타틴(pitavastatin), 로수바스타틴 또는 이들의 염을 제2 의약 구성요소로서 포함한다. 다른 구현예에서, 에탄올 및/또는 다가 알코올은 상기 조성물의 총 중량의 최대 약 4중량%를 이룬다. 다른 구현예에서, 조성물은 약 100 중량부의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르에 관해 약 0.01 내지 약 1 중량부의 피타바스타틴 또는 이의 염, 또는 약 100 중량부의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르에 관해 약 0.03 내지 약 5 중량부의 로수바스타틴 또는 이의 염을 제2 의약 구성요소로서 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 경질 캡슐 및/또는 연질 캡슐에 캡슐화되고, 여기서, 연질 캡슐의 캡슐 필름은 젤라틴을 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 자가-유화 조성물은 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유 및/또는 폴리옥시에틸렌 피마자유를 추가로 포함한다. 다른 구현예에서, 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 피마자유를 포함한다. 일부 구현예에서, 피타바스타틴, 로수바스타틴 또는 이들의 염은 피타바스타틴 칼슘 또는 로수바스타틴 칼슘이다. 다른 구현예에서, 레시틴(lechtin)은 대두 레시틴이다. 다른 구현예에서, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트이다.

[0052] 일부 구현예에서, E-EPA를 포함하는 자가-유화 조성물은 표준 E-EPA 제제와 비교하여 향상된 생체이용률을 가진다. 표준 E-EPA 제제는 자가-유화가 아닌 제제이다. 일부 구현예에서, 약 1.8 내지 약 3.8 g의 E-EPA를 포함하는 자가-유화 조성물은 자가-유화 조성물로서 제제화되지 않는 약 4 g E-EPA와 실질적으로 동등한 생체이용률을 가진다. 일부 구현예에서, E-EPA를 포함하는 자가-유화는 예를 들어, 미국 식품의약처(FDA) 가이드라인을 사용하여 자가-유화로서 제제화되지 않는 약 4 g E-EPA와 생물학적 등가성(bioequivalence)에 대해 평가된다.

[0053] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 따라 유용한 조성물은 경구로 전달 가능하다. 본원에서 용어 "경구 전달 가능한" 또는 "경구 투여"는 대상자에게의 치료 작용제 또는 이의 조성물의 임의의 전달 형태를 포함하며, 여기서, 상기 작용제 또는 조성물은 이러한 작용제 또는 조성물이 삼켜지거나 삼켜지지 않든 간에 대상자의 입 안에 놓인다. 따라서, "경구 투여"는 협측 및 설하 투여뿐만 아니라 식도 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 조성물은 캡슐, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐에 존재한다.

[0054] 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 조성물은 하나 이상의 투여량 단위로서 제제화될 수 있다. 본원에서 용어 "용량 단위" 및 "투여량 단위"는 치료 효과를 제공하기 위해 단일 투여에 적합한 양의 치료제를 함유하는 약학적 조성물의 일부를 지칭한다. 이러한 투여량 단위는 하루에 1 내지 복수의(즉, 1 내지 약 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 2) 횟수로, 또는 치료 사건을 도출하는 데 필요한 대로의 횟수로 투여될 수 있다.

[0055] 일 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 실온, 냉장(예를 들어, 약 5℃ 내지 약 5~10℃) 온도에서 유지되거나 또는 동결된 밀폐 용기 내에서 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월의 기간 동안 저장 시, 그 안에 원래 존재하는 활성 성분(들) 중 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97.5% 또는 적어도 약 99%를

나타낸다.

[0056] 치료 방법

[0057] 일 구현예에서, 본 개시내용은 심혈관-관련 질환 및 장애를 치료하며 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 본원에서 용어 "심혈관-관련 질환 및 장애"는 심장 또는 혈관(즉, 동맥 및 정맥)의 임의의 질환 또는 장애 또는 이들의 임의의 증상을 지칭한다. 심혈관 관련 질환 및 장애의 비제한적인 예는 고중성지질혈증, 과콜레스테롤혈증, 혼합형 이상지질혈증, 관상동맥 심장 질환, 혈관 질환, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 부정맥, 고혈압, 심근경색 및 기타 심혈관 사건을 포함한다.

[0058] 주어진 질환 또는 장애와 관련하여 용어 "치료"는 질환 또는 장애를 저해하는 것, 예를 들어, 질환 또는 장애의 발달을 억제시키는 것; 질환 또는 장애를 완화하는 것, 예를 들어, 질환 또는 장애의 퇴행을 야기하는 것; 또는 질환 또는 장애에 의해 유발되거나 이들로 인한 질병을 완화하는 것, 예를 들어, 질환 또는 장애의 증상을 완화하거나 치료하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 주어진 질환 또는 장애와 관련하여 용어 "예방"은: 질환 발달의 발병이 어느 것도 발생하지 않았다면 이들을 예방하는 것, 장애 또는 질환의 성향이 있을 수 있으나 장애 또는 질환을 갖는 것으로 아직 진단받지 않은 대상자에서 질환 또는 장애가 발생하는 것을 예방하는 것, 및/또는 이미 존재한다면 추가의 질환/장애 발달을 예방하는 것을 의미한다.

[0059] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (a) 스타틴 요법 시 약 135 mg/dL 내지 약 500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자를 식별하는 단계로서, 여기서, 상기 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖거나 심혈관 질환을 발달시킬 높은 위험도를 갖는 단계; 및 (b) 상기 대상자에게 하루에 약 1 g 내지 약 4 g의 에이코사펜타엔산(유리산) 또는 이의 유도체(에틸 또는 메틸 에스테르)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 제공된 바와 같은 용어 "조성물" 및 "약학적 조성물"은 상호교환적으로 참조된다.

[0060] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 대상자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는지의 여부를 결정하거나 결정한 단계를 포함한다.

[0061] 일부 구현예에서, 대상자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는지의 여부를 결정하는 단계는, 환자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖고 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고/가졌거나 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었음을 나타내는 정보를 수득하거나 수득한 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 대상자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는지의 여부를 결정하는 단계는, 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준에 대해 그리고 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링한 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자는 상기 대상자로부터 수득된 혈액 샘플에서 트리글리세라이드 수준을 측정함으로써 적어도 약 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 대상자는 상기 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖고 있거나 가졌는지의 여부를 식별함으로써 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는 것으로 결정된다. 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 비제한적인 예는 약 100 박동수/분(bpm: beats per minute) 초과의 심박수; 심계 항진; 숨가쁨; 흉부에서 통증, 압력, 뻐근함(tightness) 또는 불편(discomfort); 현기증; 어지럼증(lightheadedness); 또는 졸도(fainting)를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자는 (a) 심부전; (b) 과거 심장 마비; (c) 심장 판막 이상; (d) 고혈압; (e) 갑상선 기능 장애; (f) 만성 폐질환; (g) 당뇨병; (h) 비만; 및 (i) 선천성 심장 질환을 포함하여 심방 세동 및/또는 심방 조동에 대한 위험도 인자를 가진다. 일부 구현예에서, 대상자는 하기 중 하나 이상을 사용하여 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 모니터링된다: 심전도(ECG), 이식형 심박동기, 이식형 제세동기 및/또는 피하 이식형 심장 모니터를 포함한다.

[0062] 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로, 대상자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었고, 그리고/또는 모니터링될 때 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖는다면, 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상자가 EPA를 투여받는다면, 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상자가 EPA를 투여받는 경우 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것보다 더 큰 지의 여부를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상자가 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는 경우 하나 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것이 대상자가 심방 세동 및/또는 심

방 조동의 증상을 경험할 위험도보다 더 큰 지의 여부를 결정하는 단계를 포함한다.

[0063] 일부 구현예에서, 대상자가 EPA를 투여받는 경우 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것보다 더 큰 지의 여부를 결정하는 단계는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 증가시키는 위험도와 비교하여 하나 이상의 심혈관 사건을 감소시키는 위험도 이익을 평가하는 단계를 포함한다. 심방 세동 및/또는 심방 조동은 심장의 심방(upper chamber)에서 시작하는 비정상적인 전기 신호에 의해 야기된다. 비정상적인 신호가 심장을 통해 이동함에 따라, 대상자는 호흡 곤란(shortness in breadth), 피로(tiredness), 또는 현기증(light headiness)에 더하여 심방 조동(예를 들어, 빠른 박동(rapid beating))을 경험할 것이다. 그러나, 심장이 빠르게 박동한다면 심방 세동 및/또는 심방 조동은 가슴 불편감을 야기할 수 있는 한편, 심방 세동 및/또는 심방 조동은 일반적으로 심혈관 사건(예를 들어, 심혈관 사망, 관상동맥 혈관재개통, 불안정 협심증, 심근경색, 및/또는 뇌졸중)을 경험하는 대상자와 비교하여 중증인 것은 아니다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 증가시키는 것과 관련된 위험도는 대상자에서 하나 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 이익보다 덜하다. 일부 구현예에서, EPA를 대상자에게 투여하는 이익이 EPA의 투여의 결과 대상자에 의해 경험되는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 관련 증가와 비교하여 더 클 때, 대상자는 하나 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키기 위해 EPA를 투여받을 것이다.

[0064] 일부 구현예에서, EPA를 대상자에게 투여하여 하나 이상의 심혈관 사건을 감소시키는 이익이 심방 세동 및/또는 심방 조동과 관련된 증상을 경험하는 대상자의 위험도보다 더 작다면, 대상자는 EPA를 투여받지 않을 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상은 너무 커서, 대상자가 EPA를 투여받는다면 대상자가 심혈관 사건을 경험할 것임을 증상이 시사한다. 일부 구현예에서, 증가된 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상과 관련된 위험도가 EPA를 대상자에게 투여하는 이익보다 더 크다면, 대상자는 EPA를 투여받지 않을 것이다. 일부 구현예에서, 대상자는 대신에, 스타틴을 투여받고/받거나 이미 스타틴 요법을 받고 있다면 스타틴을 계속 투여받을 것이다.

[0065] 일부 구현예에서, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상과 관련된 위험도는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하고, 대상자가 EPA를 투여받는다면 증상이 심혈관 사건을 야기하기에 충분할 정도로 중증인지의 여부를 결정함으로써 결정된다. 일부 구현예에서, 위험도는 심박수 일관성(heart rate consistency), 심장 수축(heart contraction), 심방에서의 혈액 풀링(blood pooling), 혈액 응고의 증가된 위험도, 및/또는 혈전 증가에 대한 대상자의 평가에 기초한다.

[0066] 일부 구현예에서, 환자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖는다면, 방법은 EPA 대신에 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자에 대한 심방 세동 및/또는 심방 조동의 위험도는, 대상자가 EPA를 투여받았을 때보다 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제의 투여 후에 더 낮다. 일부 구현예에서, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 위험도는, 대상자가 일일 4 g의 EPA를 투여받았을 때보다 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제의 투여 후에 더 낮다.

[0067] 일부 구현예에서, 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 더 크다면, 방법은 EPA 대신에 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자는 일일 약 4 g의 EPA 대신에 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제를 투여받는다.

[0068] 일부 구현예에서, 대상자에게 투여되는 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제는 베타 차단제, 항응고제, 항혈전제, 칼슘 채널 차단제, 항혈소판제, 나트륨 채널 차단제, 또는 칼륨 채널 차단제 중 하나 이상이다. 베타 차단제의 비제한적인 예는 아세부톨롤(acebutolol), 메토프로롤(metoprolol), 나도롤(nadolol), 핀도롤(pindolol), 베타파스(betapace), 프로프라놀롤(propranolol)을 포함한다. 의 비제한적인 예는 항응고제는 리바록사반(rivaroxaban), 다비가트란(dabigatran), 아픽사반(apixaban), 및 에독사반(edoxaban)을 포함한다. 항혈전제의 비제한적인 예는 와파린, 헤파린, 아스피린, 티클로피딘(ticlopidine), 및 디피리다몰(dipyridamole)을 포함한다. 의 비제한적인 예는 칼슘 채널 차단제는 딜티아젬 하이드로클로라이드(diltiazem hydrochloride), 베라파밀 하이드로클로라이드(verapamil hydrochloride), 및 베라파밀 하이드로클로라이드를 포함한다. 항혈소판제의 비제한적인 예는 아스피린, 아나그렐리드(anagrelide), 디피리다몰, 보라팍사(vorapaxar), 아픽사반(apixaban), 리바록사반(rivaroxaban), 달테파린(dalteparin), 및 폰다파리눅스(fondaparinux)를 포함한다. 나트륨 채널 차단제의 비제한적인 예는 프로카인아마이드(procainamide), 디소피라마이드(disopyramide), 퀴니딘(quinidine), 및 플레카이나이드(flecainide)를 포함한다. 의 비제한적인 예는 칼륨 채널 차단제는 드로네다론(dronedarone), 이부틸리드(ibutilide), 및 소타롤(sotalol)을 포함한다.

[0069] 일부 구현예에서, 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제는 대상자에게 표준 용량의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 대상자는 약 20 mg 내지 약 80 mg 용량의 베타-차단제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상자는 약 2.5 mg 내지 약 250 mg 용량의 항응고제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상자는 약 2.5 mg 내지 약 10 mg 용량의 칼슘 채널 차단제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상자는 약 30 mg 내지 약 300 mg 용량의 항혈소판제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상자는 약 20 mg 내지 약 150 mg 용량의 나트륨 채널 차단제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상자는 약 20 mg 내지 약 150 mg 용량의 칼륨 채널 차단제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상자는 25 mg 용량의 와파린을 투여받는다.

[0070] 또 또 다른 구현예에서, 대상자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖지 않았고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되지 않았고, 그리고/또는 모니터링 동안 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖지 않는다면, 방법은 EPA를 대상자에게 투여하여 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 일일 약 4 g의 EPA가 대상자에게 투여된다.

[0071] 일부 구현예에서, 대상자가 하나 이상의 심혈관 사건의 감소된 위험도를 가질 위험도가 더 크다면, 방법은 EPA를 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자가 EPA를 투여받는다면, 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동 증상의 증가된 빈도와 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 것이다. 일부 구현예에서, 일일 약 4 g의 EPA가 대상자에게 투여된다.

[0072] 일부 구현예에서, 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 더 큰 지의 여부에 관계없이, 대상자가 스타틴으로 치료를 받고 있다면, 방법은 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자가 하나 이상의 심혈관 사건의 감소된 위험도를 가질 위험도가 더 큰 지의 여부에 관계없이, 대상자가 스타틴으로 치료를 받고 있다면, 방법은 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가 및 심혈관 사건의 빈도의 저하를 경험할 가능성이 있는지의 여부에 관계없이, 대상자가 스타틴으로 치료를 받고 있다면, 방법은 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는 단계를 포함한다.

[0073] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것을 제공하며, 150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드를 경험한 개체가 일일 4 g EPA로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드의 증가된 빈도와 (2) 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있음을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상자의 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이고 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험한 대상자를 식별하는 단계를 추가로 포함한다.

[0074] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도를 감수할 가치가 있는지 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 결정 후, 상기 방법은 대상자에게 EPA를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상자에게 일일 약 4 g의 EPA를 투여하는 단계를 포함한다.

[0075] 또 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 환자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도를 감수할 가치가 없는지 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 결정 후, 대상자는 EPA를 투여받지 않지만, 대신에 스타틴을 투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, 대상자가 이미 스타틴 요법을 받고 있다면 환자에게 스타틴을 계속 투여하는 단계를 포함한다.

[0076] 일부 구현예에서, 상기 방법은 하나 이상의 심혈관 이익이 발생할 것으로 예상됨을 결정함으로써 하나 이상의 심혈관 사건에 대한 위험도를 감소시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건은 심방 세동 및/또는 심방 조동을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건은 심혈관 사망, 관상동맥 혈관재개통, 불안정 협심증, 뇌졸중, 및 심근경색 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건은 돌연 심장사, 심장 마비, 또는 둘 다이다.

[0077] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 단계를 포함하며, 상기 대상자는 치료 과정 동안 심방 세동 및/또는 심방 조동을 발증시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 심혈관 사건에 대한 위험도를 감소시키기에 효과적인 기간 동안 EPA를 대상자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상자는 심혈관 사건의 위험도를 감소시키기에 효과적인 기간 동안 심방 세동 및/또는 심방 조동을 발증시킨다. 일부 구현예에서, 치료 전, 대상자는 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖지 않았고, 이전에 심방 세동 및/또는

심방 조동으로 진단되지 않았고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 나타내지 않았다. 일부 구현예에서, 대상자는 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는다.

[0078] 일부 구현예에서, 상기 방법은 65세 미만의 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 심혈관 사건을 감소시키기에 효과적인 기간 동안 EPA를 대상자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가를 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 치료 전, 65세 미만의 대상자는 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖지 않았고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되지 않았고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 나타내지 않았다. 일부 구현예에서, 대상자는 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는다. 일부 구현예에서, 대상자는 65세, 60세, 55세, 50세, 45세, 40세, 35세, 30세 미만, 또는 그보다 어리다.

[0079] 일부 구현예에서, 상기 방법은 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는 대상자에서 돌연 심장사의 위험도를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는 대상자에서 심장 마비의 위험도를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, 대상자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖는지의 여부에 기초하여 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는지를 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0080] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제(anti-thrombotic) 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (a) 항혈전제 요법 시 약 135 mg/dL 내지 약 500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자를 식별하는 단계로서, 여기서, 상기 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖거나 심혈관 질환을 발달시킬 높은 위험도를 갖는 단계; 및 (b) 상기 대상자에게 하루에 약 1 g 내지 약 4 g의 에이코사펜타엔산(유리산) 또는 이의 유도체(에틸 또는 메틸 에스테르)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 제공된 바와 같은 용어 "조성물" 및 "약학적 조성물"은 상호교환적으로 참조된다.

[0081] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (a) 항혈전제 요법 시 약 80 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자를 식별하는 단계로서, 여기서, 상기 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖거나 심혈관 질환을 발달시킬 높은 위험도를 갖는 단계; 및 (b) 상기 대상자에게 하루에 약 1 g 내지 약 4 g의 에이코사펜타엔산(유리산) 또는 이의 유도체(에틸 또는 메틸 에스테르)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건의 위험도 감소는 대상자의 트리글리세라이드 수준의 감소와 상관관계가 있지 않다.

[0082] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상자의 기준선 트리글리세라이드 수준의 감소와 연관이 있거나 없는 항혈전제 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 이와 같이, 심혈관 사건의 감소는 대상자의 트리글리세라이드 수준의 감소와 상관관계가 없다. 그러므로, 대상자가 트리글리세라이드 수준의 감소를 나타내는지의 여부에 관계없이, 대상자는 심혈관 사건의 위험도의 감소를 경험한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 대상자는 조성물의 투여 이후에 소정의 기간 동안 공복 트리글리세라이드 수준에서 통계학적으로 유의한 변화를 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 소정의 기간은 약 1년 내지 약 5년, 약 1년 내지 약 6년, 약 1년 내지 약 7년, 약 1년 내지 약 8년, 또는 약 1년 내지 약 9년이다. 다른 구현예에서, 대상자는 약 5년 초과, 약 6년 초과, 약 7년 초과, 약 8년 초과, 약 9년 초과 또는 약 10년 초과의 기간에서 공복 트리글리세라이드의 감소를 나타낸다.

[0083] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제 요법을 받는 대상자에서 총 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다. 총 심혈관 사건은 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10 이상의 심혈관 사건을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자는 심혈관 사건을 경험하지 않았으나, 심혈관 사건을 경험할 고위험도에 있다. 일부 구현예에서, 대상자는 다수의(즉, 제2, 제3, 제4 이상의) 심혈관 사건, 및 임의의 후속 심혈관 사건의 위험도의 감소를 경험하였다. 일부 구현예에서, 총 심혈관 사건은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 총 심혈관 사건은 대상자의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준에 관계없이 감소된다. 예를 들어, 총 심혈관 사건은 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저(low) 기

준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 80 mg/dL 내지 약 190 mg/dL의 트리글리세라이드 수준(160 mg/dL의 중앙값 트리글리세라이드 수준)을 가지며, 중(medium) 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 191 mg/dL 내지 약 250 mg/dL의 트리글리세라이드 수준(215 mg/dL의 중앙값 트리글리세라이드 수준)을 갖고, 마지막으로 고(high) 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 251 mg/dL 내지 약 1400 mg/dL의 트리글리세라이드 수준(304 mg/dL의 중앙값 트리글리세라이드 수준)을 갖는다.

[0084] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상자의 간병인에게 상기 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖는지 또는 이전에 가졌었는지 질문하도록 지시하거나 지시를 한 단계, 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖는지 또는 이전에 가졌었는지 평가하거나 평가를 한 단계, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링을 한 단계, 및/또는 대상자의 간병인에게 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 상기 대상자를 모니터링하도록 안내를 제공하거나 제공을 한 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 하루에 투여하거나 투여를 한 단계를 추가로 포함한다.

[0085] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 발생빈도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 하루에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동, 및 심혈관 사건의 감소를 경험하거나 경험하지 않는다. 예를 들어, 조성물의 투여는 심혈관 사건을 심방 세동 및/또는 심방 조동의 의학적으로 덜 중증인 결과로 시프트시킨다(shift). 이와 같이, 일부 구현예에서, 대상자는 심혈관 사건 대신에 심방 세동 및/또는 심방 조동을 경험한다. 다른 구현예에서, 대상자는 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가 및 심혈관 사건의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가는 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의하다. 예를 들어, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상은 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4% 또는 적어도 약 5%만큼 증가한다. 또 다른 구현예에서, 입원을 요하는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 발생빈도는 대상자에서 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 더 크다. 일부 구현예에서, 대상자는 심박수의 감소를 경험한다.

[0086] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제 및/또는 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (a) 항혈전제 및/또는 스타틴 요법 시 약 135 mg/dL 내지 약 500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자를 식별하는 단계로서, 여기서, 상기 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖거나 심혈관 질환을 발달시킬 높은 위험도를 갖는 단계; 및 (b) 상기 대상자에게 하루에 약 1 g 내지 약 4 g의 에이코사펜타엔산(유리산) 또는 이의 유도체(에틸 또는 메틸 에스테르)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 제공된 바와 같은 용어 "조성물" 및 "약학적 조성물"은 상호교환적으로 참조된다.

[0087] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제 및/또는 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (a) 항혈전제 및/또는 스타틴 요법 시 약 80 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자를 식별하는 단계로서, 여기서, 상기 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖거나 심혈관 질환을 발달시킬 높은 위험도를 갖는 단계; 및 (b) 상기 대상자에게 하루에 약 1 g 내지 약 4 g의 에이코사펜타엔산(유리산) 또는 이의 유도체(에틸 또는 메틸 에스테르)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건의 위험도 감소는 대상자의 트리글리세라이드 수준의 감소와 상관관계가 있지 않다.

[0088] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상자의 기준선 트리글리세라이드 수준의 감소와 연관이 있거나 없는 항혈전제 및/또는 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 이와 같이, 심혈관 사건의 감소는 대상자의 트리글리세라이드 수준의 감소와 상관관계가 없다. 그러므로, 대상자가 트리글리세라이드 수준의 감소를 나타내는지의 여부에 관계없이, 대상자는 심혈관 사건의 위험도의 감소를 경험한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 대상자는 조성물의 투여 이후에 소정의 기간 동안 공복 트리글리세라이드 수준에서 통계학적으로 유의한 변화를 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 소정의 기간은 약 1년 내지 약 5년, 약 1년 내지 약 6년, 약 1년 내지 약 7년, 약 1년 내지 약 8년, 또는 약 1년 내지 약 9년이다. 다른 구현예에서, 대상자는 약 5년 초과, 약 6년 초과, 약 7년 초과, 약 8년 초과, 약 9년 초과 또는 약 10년 초과의 기간에서 공복 트리글리세라이드의 감소를 나타낸다.

[0089] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제 및/또는 스타틴 요법을 받는 대상자에서 총 심혈관 사건의 위험도를

감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다. 총 심혈관 사건은 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10 이상의 심혈관 사건을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자는 심혈관 사건을 경험하지 않았으나, 심혈관 사건을 경험할 고위험도에 있다. 일부 구현예에서, 대상자는 다수의(즉, 제2, 제3, 제4 이상의) 심혈관 사건, 및 임의의 후속 심혈관 사건의 위험도의 감소를 경험하였다. 일부 구현예에서, 총 심혈관 사건은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 총 심혈관 사건은 대상자의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준에 관계없이 감소된다. 예를 들어, 총 심혈관 사건은 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저(low) 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 80 mg/dL 내지 약 190 mg/dL의 트리글리세라이드 수준(160 mg/dL의 중앙값 트리글리세라이드 수준)을 가지며, 중(medium) 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 191 mg/dL 내지 약 250 mg/dL의 트리글리세라이드 수준(215 mg/dL의 중앙값 트리글리세라이드 수준)을 갖고, 마지막으로 고(high) 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 251 mg/dL 내지 약 1400 mg/dL의 트리글리세라이드 수준(304 mg/dL의 중앙값 트리글리세라이드 수준)을 갖는다.

[0090] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제 및/또는 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상자의 간병인에게 상기 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖는지 또는 이전에 가졌었는지 질문하도록 지시하거나 지시를 한 단계, 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖는지 또는 이전에 가졌었는지 평가하거나 평가를 한 단계, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링을 한 단계, 및/또는 대상자의 간병인에게 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 상기 대상자를 모니터링하도록 안내를 제공하거나 제공을 한 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 하루에 투여하거나 투여를 한 단계를 추가로 포함한다.

[0091] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항혈전제 및/또는 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 발생빈도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 하루에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동, 및 심혈관 사건의 감소를 경험하거나 경험하지 않는다. 예를 들어, 조성물의 투여는 심혈관 사건을 심방 세동 및/또는 심방 조동의 의학적으로 덜 중증인 결과로 시프트시킨다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 대상자는 심혈관 사건 대신에 심방 세동 및/또는 심방 조동을 경험한다. 다른 구현예에서, 대상자는 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가 및 심혈관 사건의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가는 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의하다. 예를 들어, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상은 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4% 또는 적어도 약 5%만큼 증가한다. 또 다른 구현예에서, 입원을 요하는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 발생빈도는 대상자에서 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 더 크다. 일부 구현예에서, 대상자는 심박수의 감소를 경험한다.

[0092] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 저, 중 또는 고 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 하루에 투여하는 단계 및 저, 중 또는 고 강도 스타틴 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 저강도 스타틴 요법은 약 5 mg 내지 약 10 mg의 심바스타틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 중강도 스타틴 요법은 약 5 mg 내지 약 10 mg의 로수바스타틴, 약 10 mg 내지 약 20 mg의 아토르바스타틴, 약 20 mg 내지 40 mg의 심바스타틴, 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg의 심바스타틴 + 약 5 mg 내지 약 10 mg의 에제티미베를 포함한다. 일부 구현예에서, 고강도 스타틴 요법은 약 20 mg 내지 약 40 mg 로수바스타틴, 약 40 mg 내지 약 80 mg의 아토르바스타틴, 약 80 mg의 심바스타틴, 또는 약 40 mg 내지 약 80 mg의 심바스타틴 + 약 5 mg 내지 약 10 mg의 에제티미베를 포함한다. 일부 구현예에서, 고 스타틴 요법을 투여받은 대상자는 저 또는 중 스타틴 요법에서의 대상자와 비교하여 심혈관 사건에서 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 중 스타틴 요법을 받는 대상자는 고 또는 저 스타틴 요법을 받는 대상자와 비교하여 심혈관 사건에서 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 저 스타틴 요법을 받는 대상자는 고 또는 중 스타틴 요법을 받는 대상자와 비교하여 심혈관 사건에서 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 더 큰 감소는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100% 이상의 감소이다.

[0093] 일부 구현예에서, 항혈전제 요법은 하나 이상의 항혈소판제 요법 및/또는 하나 이상의 항응고제 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 항혈소판제 요법은 아스피린 및/또는 클로피도그렐(clopidogrel)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항응고제 요법은 와파린이다. 일부 구현예에서, 아스피린, 클로피도그렐, 또는 와파린은 항혈전제 단독

요법이다. 일부 구현예에서, 항혈전제 요법은 하나 이상의 항혈소판제 요법 및 하나 이상의 항응고제 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 항혈소판제 요법을 투여받는 대상자는 항응고제 요법 또는 하나 이상의 항혈소판제 요법과 항응고제 요법을 받는 대상자와 비교하여, 심혈관 사건의 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 항응고제 요법을 투여받는 대상자는 항혈소판제 요법 또는 하나 이상의 항혈소판제 요법과 항응고제 요법을 받는 대상자와 비교하여, 심혈관 사건의 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 항혈소판제 요법과 항응고제 요법을 투여받는 대상자는 항응고제 요법 또는 항혈소판제 요법을 받는 대상자와 비교하여, 심혈관 사건의 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 더 큰 감소는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100% 이상의 감소이다.

[0094] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (a) 스타틴 요법 시 약 80 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자를 식별하는 단계로서, 여기서, 상기 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖거나 심혈관 질환을 발달시킬 높은 위험도를 갖는 단계; 및 (b) 상기 대상자에게 하루에 약 1 g 내지 약 4 g의 에이코사펜타엔산(유리산) 또는 이의 유도체(에틸 또는 메틸 에스테르)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건의 위험도 감소는 대상자의 트리글리세라이드 수준의 감소와 상관관계가 있지 않다.

[0095] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받고 있고 저, 중, 또는 고 삼분위에서 공복(fasting) 트리글리세라이드 수준, LDL-C 수준, RLP-C 수준, HDL-C 수준, 비-HDL-C 수준, Apo B 수준, hsCRP 수준, 또는 eGFR 수준 중 하나 이상을 갖는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 대상자는 대상자의 LDL-C 수준, RLP-C 수준, HDL-C 수준, 비-HDL-C 수준, Apo B 수준, hsCRP 수준, 및/또는 eGFR 수준이 저, 중, 또는 고 삼분위에 있는지의 여부에 관계없이 심혈관 사건의 감소를 나타낸다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상자는 저, 중, 또는 고 LDL-C 수준, RLP-C 수준, HDL-C 수준, 비-HDL-C 수준, Apo B 수준, hsCRP 수준, 및/또는 eGFR 수준의 임의의 조합을 갖고 심혈관 사건에 대한 위험도의 감소를 나타낼 수 있다.

[0096] 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 80 mg/dL 내지 약 190 mg/dL의 트리글리세라이드 수준을 가지며, 중 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 191 mg/dL 내지 약 250 mg/dL의 트리글리세라이드 수준을 갖고, 마지막으로 고 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 251 mg/dL 내지 약 1400 mg/dL의 트리글리세라이드 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0097] 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 LDL-C 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저 기준선 공복 LDL-C 삼분위의 대상자는 약 1 mg/dL 내지 약 67 mg/dL의 LDL-C 수준을 가지며, 중 기준선 공복 LDL-C 삼분위의 대상자는 약 67 mg/dL 내지 약 84 mg/dL의 트리글리세라이드 수준을 갖고, 마지막으로 고 기준선 공복 LDL-C 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 84 mg/dL 내지 약 208 mg/dL의 트리글리세라이드 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0098] 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 RLP-C 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저 기준선 공복 RPL-C 삼분위의 대상자는 약 12 mg/dL 내지 약 28 mg/dL의 RLP-C 수준을 가지며, 중 기준선 공복 RLP-C 삼분위의 대상자는 약 28 mg/dL 내지 약 34 mg/dL의 RLP-C 수준을 갖고, 마지막으로 고 기준선 공복 RLP-C 삼분위의 대상자는 약 34 mg/dL 내지 약 106 mg/dL의 RLP-C 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0099] 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 HDL-C 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저 기준선 공복 HDL-C 삼분위의 대상자는 약 17 mg/dL 내지 약 36 mg/dl의 HDL-C 수준을 가지며, 중 기준선 공복 HDL-C 삼분위의 대상자는 약 36 mg/dL 내지 약 43 mg/dL의 HDL-C 수준을 갖고, 마지막으로 고 기준선 공복 HDL-C 삼분위의 대상자는 약 43 mg/dL 내지 약 107 mg/dL의 HDL-C 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0100] 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 Apo B 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저 기준선 공복 Apo B 삼분위의 대상자는 약 17 mg/dL 내지 약 76 mg/dL의 Apo B 수준을 가지며, 중 기준선 공복 Apo B 삼분위의 대상자는 약 76 mg/dL 내지 약 89 mg/dL의 Apo B 수준을 갖고, 마지막으로 고 기준선 공복 Apo B 삼분위의 대상자는 약 89 mg/dL 내지 약 207 mg/dL의 Apo B 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0101] 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 비-HDL-C 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저 기준선 공복 비-HDL-C 삼분위의 대상자는 약 60 mg/dL 내지 약 109 mg/dL의 비-HDL-C 수준을 가지며, 중 기준선 공복 비-HDL-C 삼분위의 대상자는 약 109 mg/dL 내지 약 127 mg/dL의 비-HDL-C 수준을 갖고, 마지막으로 고 기준선 공복 비-HDL-C 삼분위의 대상자는 약 127 mg/dL 내지 약 244 mg/dL의 비-HDL-C 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0102] 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 hsCRP 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저 기준선 공복 hsCRP 삼분위의 대상자는 약 2 mg/dL 내지 약 109 mg/dl의 hsCRP 수준을 가지며, 중 기준선 공복 hsCRP 삼분위의 대상자는 약 109 mg/dL 내지 약 127 mg/dL의 hsCRP 수준을 갖고, 마지막으로 고 기준선 공복 hsCRP 삼분위의 대상자는 약 127 mg/dL 내지 약 244 mg/dL의 hsCRP 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0103] 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 eGFR 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저 기준선 공복 eGFR 삼분위의 대상자는 60 mL/분/1.73m^2 미만의 eGFR 수준을 가지며, 중 기준선 공복 eGFR 삼분위의 대상자는 60 mL/분/1.73m^2 내지 약 90 mL/분/1.73m^{2}의 eGFR 수준을 갖고, 마지막으로 고 기준선 공복 eGFR 삼분위의 대상자는 약 ≥90 mL/분/1.73m^2 초과의 eGFR 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건에 대한 위험도는 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0104] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상자의 기준선 트리글리세라이드 수준의 감소와 연관이 있거나 없는 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 이와 같이, 심혈관 사건의 감소는 대상자의 트리글리세라이드 수준의 감소와 상관관계가 없다. 그러므로, 대상자가 트리글리세라이드 수준의 감소를 나타내는지의 여부에 관계없이, 대상자는 심혈관 사건의 위험도의 감소를 경험한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 대상자는 조성물의 투여 이후에 소정의 기간 동안 공복 트리글리세라이드 수준에서 통계학적으로 유의한 변화를 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 소정의 기간은 약 1년 내지 약 5년, 약 1년 내지 약 6년, 약 1년 내지 약 7년, 약 1년 내지 약 8년, 또는 약 1년 내지 약 9년이다. 다른 구현예에서, 대상자는 약 5년 초과, 약 6년 초과, 약 7년 초과, 약 8년 초과, 약 9년 초과 또는 약 10년 초과의 기간에서 공복 트리글리세라이드의 감소를 나타낸다.

[0105] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상자의 기준선 LDL-C 수준의 감소와 연관이 있거나 없는 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 이와 같이, 심혈관 사건의 감소는 대상자의 LDL-C 수준의 변화와 상관관계가 없다. 이에, 대상자가 LDL-C 수준의 감소를 나타내거나 대상자가 LDL-C 수준에서 통계학적으로 유의한 변화를 나타내지 않는지의 여부에 관계없이, 대상자는 심혈관 사건의 위험도의 감소를 경험한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상자는 조성물의 투여 후 소정의 기간 동안 LDL-C 수준에서 통계학적으로 유의한 변화를 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 소정의 기간은 약 1년 내지 약 5년, 약 1년 내지 약 6년, 약 1년 내지 약 7년, 약 1년 내지 약 8년, 또는 약 1년 내지 약 9년이다. 또 다른 구현예에서, 대상자는 약 5년 초과, 약 6년 초과, 약 7년 초과, 약 8년 초과, 약 9년 초과 또는 약 10년 초과의 기간에서 LDL-C 수준의 감소를 나타낸다.

[0106] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받는 대상자에서 총 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다. 총 심혈관 사건은 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10 이상의 심혈관 사건을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자는 심혈관 사건을 경험하지 않았으나, 심혈관 사건을 경험할 고위험도

에 있다. 일부 구현예에서, 대상자는 다수의(즉, 제2, 제3, 제4 이상의) 심혈관 사건, 및 임의의 후속 심혈관 사건의 위험도의 감소를 경험하였다. 일부 구현예에서, 총 심혈관 사건은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 총 심혈관 사건은 대상자의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준에 관계없이 감소된다. 예를 들어, 총 심혈관 사건은 저, 중 또는 고 삼분위에서 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자에서 감소된다. 저 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 80 mg/dL 내지 약 190 mg/dL의 트리글리세라이드 수준(160 mg/dL의 중앙값 트리글리세라이드 수준)을 가지며, 중 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 191 mg/dL 내지 약 250 mg/dL의 트리글리세라이드 수준(215 mg/dL의 중앙값 트리글리세라이드 수준)을 갖고, 마지막으로 고 기준선 공복 트리글리세라이드 삼분위의 대상자는 약 251 mg/dL 내지 약 1400 mg/dL의 트리글리세라이드 수준(304 mg/dL의 중앙값 트리글리세라이드 수준)을 갖는다.

[0107] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상자의 간병인에게 상기 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖는지 또는 이전에 가졌었는지 질문하도록 지시하거나 지시를 한 단계, 대상자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖는지 또는 이전에 가졌었는지 평가하거나 평가를 한 단계, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링을 한 단계, 및/또는 대상자의 간병인에게 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 상기 대상자를 모니터링하도록 안내를 제공하거나 제공을 한 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 하루에 투여하거나 투여를 한 단계를 추가로 포함한다.

[0108] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 발생빈도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 하루에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동, 및 심혈관 사건의 감소를 경험하거나 경험하지 않는다. 예를 들어, 조성물의 투여는 심혈관 사건을 심방 세동 및/또는 심방 조동의 의학적으로 덜 중증인 결과로 시프트시킨다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 대상자는 심혈관 사건 대신에 심방 세동 및/또는 심방 조동을 경험한다. 다른 구현예에서, 대상자는 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가 및 심혈관 사건의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가는 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의하다. 예를 들어, 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상은 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4% 또는 적어도 약 5%만큼 증가한다. 또 다른 구현예에서, 입원을 요하는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 발생빈도는 대상자에서 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 더 크다. 일부 구현예에서, 대상자는 심박수의 감소를 경험한다.

[0109] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 저, 중 또는 고 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 대상자에게 하루에 투여하는 단계 및 저, 중 또는 고 강도 스타틴 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 저강도 스타틴 요법은 약 5 mg 내지 약 10 mg의 심바스타틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 중강도 스타틴 요법은 약 5 mg 내지 약 10 mg의 로수바스타틴, 약 10 mg 내지 약 20 mg의 아토르바스타틴, 약 20 mg 내지 40 mg의 심바스타틴, 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg의 심바스타틴 + 약 5 mg 내지 약 10 mg의 에제티미베를 포함한다. 일부 구현예에서, 고강도 스타틴 요법은 약 20 mg 내지 약 40 mg 로수바스타틴, 약 40 mg 내지 약 80 mg의 아토르바스타틴, 약 80 mg의 심바스타틴, 또는 약 40 mg 내지 약 80 mg의 심바스타틴 + 약 5 mg 내지 약 10 mg의 에제티미베를 포함한다. 일부 구현예에서, 고 스타틴 요법을 투여받은 대상자는 저 또는 중 스타틴 요법에서의 대상자와 비교하여 심혈관 사건에서 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 중 스타틴 요법을 받는 대상자는 고 또는 저 스타틴 요법을 받는 대상자와 비교하여 심혈관 사건에서 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 저 스타틴 요법을 받는 대상자는 고 또는 중 스타틴 요법을 받는 대상자와 비교하여 심혈관 사건에서 더 큰 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 더 큰 감소는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100% 이상의 감소이다.

[0110] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 하기의 발병을 지연시키는 방법을 제공한다: (a) 비치명적 심근경색; (b) 치명적 또는 비치명적 뇌졸중; (c) 심혈관 사망; (d) 불안정 협심증; (e) 관상동맥 혈관재개통; (f) 불안정 협심증에 대한 입원; (g) 심혈관 사망 또는 비치명적 심근경색의 복합; (h) 치명적 또는 비치명적 심근경색; (i) 응급 또는 긴급 분류의 복합을 나타낸 비-선택적 관상동맥 혈관재개통; (j) 심혈관 사망; (k) 침습적 또는 비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증; 및/또는 (l) 총 사망률, 비치명적 심근경색 및/또는 비치명적 뇌졸중의 복합. 질환 및/또는 심혈관 사건의 발병은 심혈관 사건의 징후 및/또는 증상의 최초 출현을 지칭한다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건의 발병을 지연시키는 단계는 대

상자가 심혈관 사건을 경험하며 및/또는 심혈관 사건의 임의의 추가의 증상을 발달시키는 것을 예방한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 하루에 투여하는 단계를 포함한다.

[0111] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 또는 비치명적 뇌졸중으로 이루어진 3-점 복합 평가변수의 하나 이상의 구성요소의 발생의 위험도를 감소시키거나 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사망, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 심근경색, 관상동맥 혈관재개통, 또는 입원을 요하는 불안정 협심증으로 이루어진 5-점 복합 평가변수의 하나 이상의 구성요소의 위험도 발생빈도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 3-점 복합 및 5-점 복합 평가변수의 각각의 개별 구성요소가 감소된다. 예를 들어, 각각의 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중은 조합 내에서 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 하루에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 3-점 복합 평가변수 또는 5-점 복합 평가변수는 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 3-점 복합 평가변수 또는 5-점 복합 평가변수의 각각의 개별적인 구성요소은 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0112] 다른 구현예에서, 본 개시내용은 심혈관 사건을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은, 대상자에게 투여되는 경우 조성물이 효능 당량 용량 내지 약 4 g 용량의 EPA 또는 이의 유도체를, 그러나 EPA 또는 이의 유도체의 더 낮은 일일 용량에서 달성하기에 효과적인 양의 EPA 또는 이의 유도체를 제공하도록 제제화되는 EPA 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, EPA 또는 이의 유도체의 더 낮은 일일 용량은 약 3.8 g 이하, 약 3.6 g 이하, 약 3.4 g 이하, 약 3.2 g 이하, 약 3 g 이하, 약 2.8 g 이하, 약 2.6 g 이하, 또는 약 2.5 g 이하이다. 일부 구현예에서, EPA 또는 이의 유도체의 더 낮은 일일 용량은 대상자에서 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%만큼 감소된다. 일 구현예에서, 조성물을 대상자에게 투여하는 단계는 대조군 대상자와 비교하여 대상자에서 향상된 약동학적 프로파일을 초래하며, 여기서, 상기 대상자 및 대조군 대상자는 식후(fed) 또는 공복 상태에 있고, 상기 약동학적 프로파일은 최대 혈청 농도(C_{max}) 및 곡선 아래 면적(AUC)에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 대조군 대상자는 스타틴 요법에 있고, 위약 또는 기타 지방산 조성물, 예컨대 365 mg의 E-EPA 및 375 mg의 E-DHA로 이루어진 Lovaza를 투여받는다.

[0113] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 EPA 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 대상자는 이상반응을 경험하지 않는다. 이상반응의 비제한적인 예는 요통, 비인두염, 관절통, 기관지염, 말초 부종(oedema peripheral), 호흡 곤란, 골관절염, 백내장, 피로, 변비, 근골격 통증, 통풍, 전도(fall), 2형 진성 당뇨병, 위식도 역류 질환, 불면증, 급성 신부전, 간 장애, 출혈 관련 장애(예를 들어, 위장관 또는 중추신경계 출혈), 새로 진단된 당뇨병, 새로 진단된 신생물(예를 들어, 양성 또는 악성 신생물), 상기도 감염, 흉통, 말초 부종, 폐렴, 인플루엔자, 요로 감염, 기침, 현기증, 사지 통증, 협심증 및 빈혈을 포함한다.

[0114] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받고 약 65세 이하 연령 또는 약 65세 초과 연령의 대상자에서 심혈관 사건을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 EPA 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 심혈관 사건이 감소되는 정도(degree)는 대상자의 연령에 따라 달라진다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약 65세 이하 연령의 대상자는 약 65세 초과 연령의 대상자와 비교하여 심혈관 사건에서 통계학적으로 유의한 감소를 나타낸다. 역으로, 일부 구현예에서, 65세 초과 연령의 대상자는 약 65세 이상 연령의 대상자와 비교하여 심혈관 사건에서 통계학적으로 유의한 감소를 나타낸다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 심혈관 사건을 감소시키는 방법은 대상자의 연령과 상관관계가 있다.

[0115] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 스타틴 요법을 받는 대상자에서 심혈관 사건을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상자에게 자가-유화 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 자가-유화 조성물은 오메가-3 지방산 및 이의 유도체(예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 에스테르)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함한다. 다른 구현예에서, 조성물은 유화제를 포함한다. 일부 구현예에서, 유화제는 적어도 약 10의 친수성 친유성 균형(HLB)을 가진다. 유화제의 비제한적인 예는 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 수크로스 지방산 에스테르 및 레시틴을 포함한다. 다른 구현예에서, 오메가-3 지방산 또는 이의 유도체는 조성물의 총 중량에 의해 또는 총 조성물의 총 지방산의 중량에 의해 약 50 중량% 내지 약 95 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 오메가-3 지방산은

EPA 및/또는 DHA이다. 일부 구현예에서, EPA는 자가-유화 조성물에 존재하는 모든 지방산의 적어도 약 95 중량%의 양으로 존재한다. 다른 구현예에서, 조성물은 DHA를 실질적으로 함유하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 에탄올을 실질적으로 함유하지 않는다.

[0116] 일부 구현예에서, 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가진다. 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 비제한적인 예는 약 100 박동수/분(bpm) 초과의 심박수; 심계 항진; 숨가쁨; 흉부에서 통증, 압력, 뻐근함 또는 불편; 현기증; 어지럼증; 또는 졸도를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자는 (a) 심부전; (b) 과거 심장 마비; (c) 심장 판막 이상; (d) 고혈압; (e) 갑상선 기능 장애; (f) 만성 폐질환; (g) 당뇨병; (h) 비만; 및 (i) 선천성 심장 질환을 포함하여 심방 세동 및/또는 심방 조동에 대한 위험도 인자를 가진다.

[0117] 일부 구현예에서, 상기 방법은 심방 세동 및/또는 심방 조동에 대해 또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 심방 세동 및/또는 심방 조동을 모니터링하는 방법에 대한 비제한적인 예는 심전도(ECG), 이식형 심박동기, 이식형 제세동기 및/또는 피하 이식형 심장 모니터를 포함한다.

[0118] 일부 구현예에서, 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖거나 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖고, 약 80 bpm, 약 85, bpm, 약 90 bpm, 약 95 bpm, 약 100 bpm, 약 105 bpm, 약 110 bpm, 약 115 bpm, 약 120 bpm, 약 125 bpm, 약 130 bpm, 약 135 bmp, 약 140 bmp, 약 145 bmp, 약 150 bpm, 약 155 bpm, 약 160 bpm, 약 165 bpm, 약 170 bpm, 약 175 bpm, 약 180 bpm, 약 185, bpm, 약 190 bpm의 심박수 또는 약 80 bpm 내지 약 100 bpm, 약 90 bpm 내지 약 200 bpm, 약 100 bpm 내지 약 175 bpm, 약 120 bpm 내지 약 180 bpm, 또는 약 85 bpm 내지 약 200 bpm의 심박수를 갖는 것으로 결정되었다.

[0119] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상자에서 혈압을 감소시키는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 적어도 1, 2, 3 또는 4년의 기간 동안 EPA 또는 이의 유도체(E-EPA)를 포함하는 4 g/일의 투여는 기준선 또는 위약 대조군 대상자와 비교하여 수축기 혈압을 적어도 약 1 mm Hg만큼 감소시키고, 이완기 혈압을 적어도 약 0.5 mm Hg만큼 감소시킨다.

[0120] 일부 구현예에서, 대상자는 약 135 mg/dL 내지 약 500 mg/dL, 예를 들어 약 135 mg/dL 내지 약 500 mg/dL, 약 150 mg/dL 내지 약 500 mg/dL, 약 200 mg/dL 내지 약 499 mg/dL, 또는 약 200 mg/dL 내지 <500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 가진다. 일부 구현예에서, 대상자는 약 50 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL, 예를 들어 약 50 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL, 약 80 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL, 약 50 mg/dL 내지 약 190 mg/d1, 약 80 mg/dL 내지 약 190 mg/dL, 약 190 mg/dL 내지 약 250 mg/dL, 약 250 mg/dL 내지 약 1400 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 가진다. 일 구현예에서, 대상자는 약 80 mg/dL 내지 약 1400 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 가진다. 일부 구현예에서, 대상자 또는 대상자 군은 약 50 mg/dL, 약 55 mg/dL, 약 60 mg/dL, 약 65 mg/dL, 약 70 mg/dL, 약 75 mg/dL, 약 80 mg/dL, 약 85 mg/dL, 약 90 mg/dL, 약 95 mg/dL, 약 100 mg/dL, 약 105 mg/dL, 약 110 mg/dL, 약 115 mg/dL, 약 120 mg/dL, 약 125 mg/dL, 약 130 mg/dL, 약 135 mg/dL, 약 140 mg/dL, 약 145 mg/dL, 약 150 mg/dL, 약 155 mg/dL, 약 160 mg/dL, 약 165 mg/dL, 약 170 mg/dL, 약 175 mg/dL, 약 180 mg/dL, 약 185 mg/dL, 약 190 mg/dL, 약 195 mg/dL, 약 200 mg/dL, 약 205 mg/dL, 약 210 mg/dL, 약 215 mg/dL, 약 220 mg/dL, 약 225 mg/dL, 약 230 mg/dL, 약 235 mg/dL, 약 240 mg/dL, 약 245 mg/dL, 약 250 mg/dL, 약 255 mg/dL, 약 260 mg/dL, 약 265 mg/dL, 약 270 mg/dL, 약 275 mg/dL, 약 280 mg/dL, 약 285 mg/dL, 약 290 mg/dL, 약 295 mg/dL, 약 300 mg/dL, 약 305 mg/dL, 약 310 mg/dL, 약 315 mg/dL, 약 320 mg/dL, 약 325 mg/dL, 약 330 mg/dL, 약 335 mg/dL, 약 340 mg/dL, 약 345 mg/dL, 약 350 mg/dL, 약 355 mg/dL, 약 360 mg/dL, 약 365 mg/dL, 약 370 mg/dL, 약 375 mg/dL, 약 380 mg/dL, 약 385 mg/dL, 약 390 mg/dL, 약 395 mg/dL, 약 400 mg/dL, 약 405 mg/dL, 약 410 mg/dL, 약 415 mg/dL, 약 420 mg/dL, 약 425 mg/dL, 약 430 mg/dL, 약 435 mg/dL, 약 440 mg/dL, 약 445 mg/dL, 약 450 mg/dL, 약 455 mg/dL, 약 460 mg/dL, 약 465 mg/dL, 약 470 mg/dL, 약 475 mg/dL, 약 480 mg/dL, 약 485 mg/dL, 약 490 mg/dL, 약 495 mg/dL, 약 500 mg/dL, 약 1000 mg/dL, 약 1100 mg/dL, 약 1200 mg/dL, 약 1300 mg/dL, 약 1400 mg/dL, 약 1500 mg/dL, 약 2000 mg/dL, 약 2500 mg/dL, 약 3000 mg/dL, 약 3500 mg/dL, 약 4000 mg/dL, 약 4500 mg/dL, 약 5000 mg/dL, 또는 약 5000 mg/dL 초과의 식후 또는 공복 기준선 트리글리세라이드 수준(또는 대상자 군의 경우 중앙값 기준선 트리글리세라이드 수준)을 가진다. 일부 구현예에서, 대상자 또는 대상자 군은 약 80 mg/dL 이상, 약 100 mg/dL 이상, 약 120 mg/dL 이상, 약 150 mg/dL 이상, 약 175 mg/dL 이상, 약 250 mg/dL이상, 또는 약 500 mg/dL 이상, 예를 들어 약 190 mg/dL 내지 약 250 mg/dL, 약 80 mg/dL 내지 약 190 mg/dL, 약 250 mg/dL 내지 약 1400 mg/dL, 약 200 mg/dL 내지 약 500 mg/dL, 약 300 mg/dL 내지 약 1800 mg/dL, 약 500 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL, 또는 약 80 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL의 식후 또는 공

복 기준선 트리글리세라이드 수준(또는 대상자 군의 경우 중앙값 기준선 트리글리세라이드 수준)을 가진다.

[0121] 일부 구현예에서, 대상자 또는 대상자 군은 또한, (에제티미베와 함께 또는 없이) 스타틴을 이용한 안정한 요법을 받는다. 일부 구현예에서, 대상자 또는 대상자 군은 또한, 확립된 심혈관 질환을 갖거나, 심혈관 질환을 구축하는 높은 위험도에 있다. 일부 구현예에서, 대상자의 스타틴 요법은 하나 이상의 스타틴의 투여를 포함한다. 예를 들어 그리고 비제한적으로, 대상자의 스타틴 요법은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴. 일부 구현예에서, 대상자는 하기 중 하나 이상을 추가로 투여받는다: 암로디핀, 에제티미베, 니아신 및 시타글립틴. 일부 구현예에서, 대상자의 스타틴 요법은 스타틴 및 에제티미베의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자의 스타틴 요법은 에제티미베 없이 스타틴의 투여를 포함한다.

[0122] 일부 구현예에서, 스타틴 요법은 단일요법, 조합, 및/또는 3-하이드록시-3-메틸-글루타릴-조효소 A(HMG CoA) 리덕타제 저해제 조합으로서 분류된다. 일부 구현예에서, 단일요법은 심바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 로수바스타틴 또는 피타바스타틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 조합은 로바스타틴과 니코틴산, 심바스타틴과 에제티미베, 프라바스타틴과 페노피브레이트, 심바스타틴과 페노피브레이트, 아토르바스타틴과 에제티미베, 또는 로수바스타틴과 에제티미베를 포함한다. 일부 구현예에서, HMG CoA 저해제 조합은 심바스타틴과 아세틸살리실산; 프라바스타틴과 아세틸살리실산; 아토르바스타틴과 암로디핀; 심바스타틴, 아세틸살리실산과 라미프릴; 로수바스타틴과 아세틸살리실산; 아토르바스타틴, 아세틸살리실산과 라미프릴; 로수바스타틴, 암로디핀과 리시노프릴; 아토르바스타틴과 아세틸살리실산; 로수바스타틴과 암로디핀; 로수바스타틴과 발사르탄; 아토르바스타틴, 암로디핀과 페린도프릴; 아토르바스타틴, 아세틸살리실산과 페린도프릴; 로수바스타틴, 페린도프릴과 인다파미드; 로수바스타틴, 암로디핀과 페린도프릴; 또는 아토르바스타틴과 페린도프릴을 포함한다.

[0123] 일부 구현예에서, 스타틴 요법은 저, 중(즉, 중등) 또는 고 강도 스타틴 요법이다. 일부 구현예에서, 저강도 스타틴 요법은 약 5 mg 내지 약 10 mg의 심바스타틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 중강도 스타틴 요법은 약 5 mg 내지 약 10 mg의 로수바스타틴, 약 10 mg 내지 약 20 mg의 아토르바스타틴, 약 20 mg 내지 약 40 mg의 심바스타틴, 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg의 심바스타틴 + 약 5 mg 내지 약 10 mg의 에제티미베를 포함한다. 일부 구현예에서, 고강도 스타틴 요법은 약 20 mg 내지 약 40 mg 로수바스타틴, 약 40 mg 내지 약 80 mg의 아토르바스타틴, 약 80 mg의 심바스타틴, 또는 약 40 mg 내지 약 80 mg의 심바스타틴 + 약 5 mg 내지 약 10 mg의 에제티미베를 포함한다.

[0124] 일부 구현예에서, 대상자의 스타틴 요법은 200 mg/일 이상의 니아신 및/또는 피브레이트의 투여를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 대상자는 병용(concomitant) 오메가-3 지방산 요법을 받지 않는다(예를 들어, 오메가-3 지방산 활성제를 포함하는 처방 및/또는 처방외(over-the-counter) 조성물을 투여받지 않거나 공동-투여받지 않음). 일부 구현예에서, 대상자는 오메가-3 지방산을 포함하는 식단 보충제를 투여받지 않거나 이를 섭취하지 않는다.

[0125] 일부 구현예에서, 대상자는 확립된 심혈관(CV) 질환("CV 질환" 또는 "CVD")을 가진다. CV 질환을 갖는 것으로의 대상자의 상태는 당업자에게 알려진 임의의 적합한 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상자는 하기 중 임의의 하나의 존재에 의해 확립된 CV 질환을 갖고 있음으로 식별된다: 입증된(documented) 관상동맥 질환, 입증된 뇌혈관 질환, 입증된 경동맥 질환, 입증된 말초 동맥 질환, 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 대상자는 상기 대상자가 적어도 45세이고 하기를 갖는다면 CV 질환을 갖고 있음으로 식별된다: (a) 2개의 주요 심외막(major epicardial) 관상동맥에서 50% 초과의 하나 이상의 협착을 가진다; (b) 입증된 과거 MI를 가졌다; (c) 허혈증의 객관적인 증거(예를 들어, ST-분절 변화(ST-segment deviation) 및/또는 바이오마커 양성(positivity))와 함께 고-위험도 NSTE ACS에 대해 입원하였다; (d) 입증된 과거 허혈성 뇌졸중을 가진다; (e) 적어도 50% 관상동맥 협착과 함께 증상성 동맥 질환을 가진다; (f) 혈관조영술 또는 이중 초음파(duplex ultrasound)에 따라 적어도 70% 관상동맥 협착과 함께 무증상 관상동맥 질환을 가진다; (g) 간헐성 파행증의 증상과 함께 0.9 미만의 발목-상완 지수("ABI"; ankle-brachial index)를 가진다; 및/또는 (h) 대동맥-장골(aorto-iliac) 또는 말초 동맥 중재(intervention)(카테터-기초 또는 수술적)의 이력을 가진다.

[0126] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 따라 치료되는 대상자 또는 대상자 군은 CV 질환을 발병시킬 고위험도를 가진다. 예를 들어 그리고 비제한적으로, 대상자 또는 대상자 군은 상기 대상자 또는 상기 대상자 군 내의 대상자가 약 50세 이상이며, 진성 당뇨병(1형 또는 2형) 및 하기 중 적어도 하나를 갖는다면, CV 질환을 발병시킬 고위험도를 가진다: (a) 약 55세 이상의 연령의 남성이거나 약 65세 이상의 연령의 여성이다; (b) 흡연자이

거나, 이전에 약 3개월 미만 중단한 흡연자였다; (c) 고혈압(예를 들어, 약 140 mmHg 이상의 수축기 혈압 또는 약 90 mmHg 초과의 이완기 혈압)을 가진다; (d) 남성의 경우 ≤ 약 40 mg/dL 또는 여성의 경우 ≤ 약 50 mg/dL의 HDL-C 수준을 가진다; (e) > 약 3.0 mg/L의 hsCRP 수준을 가진다; (f) 신장 기능장애(예를 들어, 약 30 mL/분 초과 내지 약 60 mL/분 미만의 크레아틴 청소율("CrCL"))를 가진다; (g) 망막병증(예를 들어, 하기 중 임의의 것으로서 정의된다: 비-증식성 망막병증, 증식전 망막병증, 증식성 망막병증, 황반병증, 진행성 당뇨병성 안 질환, 또는 광응고의 이력)을 가진다; (h) 미세알부민뇨(예를 들어, 양성 미크랄(micral) 또는 기타 스트립 검사, 모두 적어도 2회의 연속적인 경우에서 ≥ 약 2.5 mg/mmol의 알부민/크레아틴 비 또는 정기 수집(timed collection) 시 ≥ 약 20 mg/분의 알부민 배설률)를 가진다; (i) 거대알부민뇨(예를 들어, 총(gross) 단백뇨의 알부스틱스(Albustix) 또는 기타 딥 스틱 증거, 모두 적어도 2회의 연속적인 경우에서 ≥ 약 25 mg/mmol의 알부민/크레아틴 비, 또는 정기 수집 시 ≥ 약 200 mg/분의 알부민 배설률)를 가진다; 및/또는 (j) 간헐성 파행증의 증상 없이 < 약 0.9의 발목-상완 지수를 가진다.

[0127] 일부 구현예에서, 대상자의 기준선 지질 프로파일은 조성물을 대상자에게 투여하기 이전에 측정되거나 결정된다. 지질 프로파일 특징은 예를 들어, 표준 혈액 지질 프로파일 검정법을 사용한 대상자로부터 수득된 공복 또는 비-공복 혈액 샘플의 검사를 포함하여 당업자에게 알려진 임의의 적합한 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상자는 하기 중 하나 이상을 가진다: 약 200 mg/dL 내지 약 300 mg/dL의 기준선 비-HDL-C 값; 약 250 mg/dL 내지 약 300 mg/dL의 기준선 총 콜레스테롤 값; 약 140 mg/dL 내지 약 200 mg/dL의 기준선 VLDL-C 값; 약 10 mg/dL 내지 약 30 mg/dL의 기준선 HDL-C 값; 약 40 mg/dL 내지 약 100 mg/dL의 기준선 LDL-C 값; 및/또는 약 2 mg/dL 이하의 기준선 hsCRP 수준.

[0128] 일부 구현예에서, 위험도가 감소되는 심혈관 사건은 하기 중 하나 이상이다: 심혈관 사망; 비치명적 심근경색; 비치명적 뇌졸중; 관상동맥 혈관재개통; 불안정 협심증(예를 들어, 예를 들어, 침습적 또는 비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 입원을 요하는 불안정 협심증); 심장 마비; 중재, 혈관성형술, 바이패스 수술 또는 동맥류 수복(aneurysm repair)을 요하는 말초 심혈관 질환; 사망; 돌연 심장사, 돌연사, 및 새로운 울혈성 심부전의 발병. 일부 구현예에서, 심혈관 사건은 대상자에 의해 경험되는 제1, 제2, 제3, 제4 이상의 심혈관 사건이다.

[0129] 일부 구현예에서, 대상자는 4개월, 약 1년, 약 1.25년, 약 1.5년, 약 1.75년, 약 2년, 약 2.25년, 약 2.5년, 약 2.75년, 약 3년, 약 3.25년, 약 3.5년, 약 3.75년, 약 4년, 약 4.25년, 약 4.5년, 약 4.75년, 약 5년, 또는 약 5년 초과 동안 약 1 g/일 내지 약 4 g/일의 조성물을 투여받는다. 이하, 일부 구현예에서, 대상자는 하기 중 하나 이상을 나타낸다:

[0130] (a) 기준선 또는 대조군과 비교하여 트리글리세라이드 수준의 감소;

[0131] (b) 기준선 또는 대조군과 비교하여 Apo B 수준의 감소;

[0132] (c) 기준선 또는 대조군과 비교하여 HDL-C 수준의 증가;

[0133] (d) 기준선 또는 대조군과 비교하여 LDL-C 수준의 증가 부재(no) 또는 증가;

[0134] (e) 기준선과 비교하여 LDL-C 수준의 감소;

[0135] (f) 기준선 또는 대조군과 비교하여 비-HDL-C 수준의 감소;

[0136] (g) 기준선 또는 대조군과 비교하여 비-HDL-C 수준의 증가;

[0137] (h) 기준선 또는 대조군과 비교하여 VLDL-C 수준의 감소;

[0138] (i) 기준선 또는 대조군과 비교하여 총 콜레스테롤 수준의 감소;

[0139] (j) 기준선 또는 대조군과 비교하여 고 민감도 C-사건성 단백질(hsCRP) 수준의 감소;

[0140] (k) 기준선 또는 대조군과 비교하여 고 민감도 트로포닌(hsTnT) 수준의 감소;

[0141] (l) 기준선 또는 대조군과 비교하여 심혈관 사망, 관상동맥 혈관재개통, 불안정 협심증, 심근경색 및/또는 뇌졸중의 위험도의 감소;

[0142] (m) 기준선 또는 대조군과 비교하여 심장 마비의 위험도의 감소;

[0143] (n) 기준선 또는 대조군과 비교하여 돌연사의 위험도의 감소;

[0144] (o) 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 제1, 제2, 제3, 제4 이상의 심혈관 사건의 감소;

[0145] (p) 기준선 또는 대조군과 비교하여 총 심혈관 사건의 감소;

[0146] (q) 기준선 또는 대조군과 비교하여 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 3-점 복합 평가변수의 감소;

[0147] (r) 기준선 또는 대조군과 비교하여 심혈관 사망, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 심근경색, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 5-점 복합 평가변수의 감소;

[0148] (s) 기준선 또는 대조군과 비교하여 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증가;

[0149] (t) 기준선 또는 대조군과 비교하여 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가;

[0150] (u) 기준선 또는 대조군과 비교하여 총 사망률(즉, 임의의 원인으로 인한 사망)의 감소;

[0151] (v) 기준선 또는 위약 대조군과 비교하여 총 사망률, 비치명적 심근경색 및 뇌졸중의 복합의 감소;

[0152] (w) 기준선 또는 대조군과 비교하여 입원의 1차 원인으로서 새로운 울혈성 심부전(CHF) 또는 새로운 CHF의 감소;

[0153] (x) 기준선 또는 대조군과 비교하여 일과성 허혈 발작의 감소;

[0154] (y) 기준선 또는 대조군과 비교하여 말초 혈관 질환(PVD)에 대한 절단의 위험도의 감소;

[0155] (z) 기준선 또는 대조군과 비교하여 경동맥 혈관재개통의 위험도의 감소;

[0156] (aa) 기준선 또는 대조군과 비교하여 심장 부정맥의 감소;

[0157] (bb) 기준선 또는 대조군과 비교하여 고혈압의 감소;

[0158] (cc) 기준선 또는 대조군과 비교하여 1형 또는 2형 당뇨병의 감소;

[0159] (dd) 기준선 또는 대조군과 비교하여 체중 및/또는 허리 둘레(weight circumference)의 감소; 및/또는

[0160] (bb) 기준선 또는 대조군과 비교하여 eGFR 수준의 감소.

[0161] 일 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 대상자 또는 대상자 군에 투여하기 전 상기 (a) 내지 (ee)에 기재된 하나 이상의 마커의 기준선 수준을 측정하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 (a) 내지 (ee)에 기재된 하나 이상의 마커의 기준선 수준이 결정된 후 대상자에게 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 투여하고, 후속적으로 상기 하나 이상의 마커를 추가 측정하는 단계를 포함한다.

[0162] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 조성물을 이용한 치료 시, 대상자는 하기 중 하나 이상을 나타낸다:

[0163] (a) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 55%의 트리글리세라이드 수준의 감소;

[0164] (b) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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%의 Apo B 수준의 감소;

[0165] (c) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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%의 HDL-C 수준의 증가;

[0166] (d) 기준선 또는 대조군과 비교하여 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만 또는 5% 미만의 LDL-C 수준의 증가 부재 또는 증가; 및/또는

[0167] (e) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 55%의 LDL-C 수준의 감소.

[0168] (f) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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% 또는 적어

도 약 50%의 비-HDL-C 수준의 감소;

[0169] (g) 기준선 또는 대조군과 비교하여 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만(실제 변화 % 또는 중앙값 변화 %)의 비-HDL-C 수준의 증가, 또는 비-HDL-C 수준의 증가 부재;

[0170] (h) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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%의 VLDL-C 수준의 감소;

[0171] (i) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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%의 총 콜레스테롤 수준의 감소; 및/또는

[0172] (j) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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%의 hsCRP 수준의 감소;

[0173] (k) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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%의 고민감도 트로포닌(hsTnT) 수준의 감소;

[0174] (l) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 심혈관 사망, 관상동맥 혈관재개통, 불안정 협심증, 심근경색, 및/또는 뇌졸중의 위험도의 감소;

[0175] (m) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 심장 마비의 위험도의 감소;

[0176] (n) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 돌연 심장사 및/또는 돌연사의 위험도의 감소;

[0177] (o) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의, 대상자가 경험하는 제1, 제2, 제3, 제4 이상의 심혈관 사건의 감소;

[0178] (p) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 총 심혈관 사건의 감소;

[0179] (q) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 3-점 복합 평가변수의 감소;

[0180] (r) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 심혈관 사망, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 심근경색, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 5-점 복합 평가변수의 감소;

[0181] (s) 기준선 또는 대조군과 비교하여 적어도 약 1%, 적어도 약 1.5%, 적어도 약 2%, 적어도 약 2.5%, 적어도 약 3%, 적어도 약 3.5%, 적어도 약 4%, 적어도 약 4.5%, 적어도 약 5%, 적어도 약 5.5%, 적어도 약 6%, 적어도 약

6.5%, 적어도 약 7%, 적어도 약 7.5%, 적어도 약 8%, 적어도 약 8.5%, 적어도 약 9%, 적어도 약 9.5% 또는 적어도 약 10%의 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증가;

[0182] (t) 기준선 또는 대조군과 비교하여 적어도 약 1%, 적어도 약 1.5%, 적어도 약 2%, 적어도 약 2.5%, 적어도 약 3%, 적어도 약 3.5%, 적어도 약 4%, 적어도 약 4.5%, 적어도 약 5%, 적어도 약 5.5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 6.5%, 적어도 약 7%, 적어도 약 7.5%, 적어도 약 8%, 적어도 약 8.5%, 적어도 약 9%, 적어도 약 9.5% 또는 적어도 약 10%의 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가;

[0183] (u) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 총 사망률(즉, 임의의 원인으로 인한 사망)의 감소;

[0184] (v) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 총 사망률, 비치명적 심근경색 및 뇌졸중의 복합의 감소;

[0185] (w) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 입원의 1차 원인으로서 새로운 CHF 또는 새로운 CHF의 감소;

[0186] (x) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 일과성 허혈 발작의 감소;

[0187] (y) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 PVD에 대한 절단의 위험도의 감소;

[0188] (z) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 경동맥 혈관재개통의 위험도의 감소;

[0189] (aa) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 심장 부정맥의 감소;

[0190] (bb) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 고혈압의 감소;

[0191] (cc) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 1형 또는 2형 당뇨병의 감소;

[0192] (dd) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 체중 및/또는 허리 둘레의 감소; 및/또는

[0193] (ee) 기준선 또는 대조군과 비교하여 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 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%의 체중 및/또는 허리 둘레의 감소.

[0194] 일 구현예에서, 치료되는 대상자 또는 대상자 군은 (몰%) 기준으로 2.6 미만, 2.5 미만, 2.4 미만, 2.3 미만, 2.2 미만, 2.1 미만, 2 미만, 1.9 미만, 1.8 미만, 1.7 미만, 1.6 미만, 1.5 미만, 1.4 미만, 1.3 미만, 1.2 미만, 1.1 미만 또는 1 미만의 기준선 EPA 혈액 수준을 가진다.

[0195] 다른 구현예에서, 치료되는 대상자 또는 대상자 군은 약 135 mg/dL 내지 약 500 mg/dL의 식후 또는 공복 기준선 트리글리세라이드 수준(또는 대상자 군의 경우 중앙값 기준선 트리글리세라이드 수준)을 가진다. 일부 구현예에서, 치료되는 대상자 또는 대상자 군은 약 80 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL의 식후 또는 공복 기준선 트리글리세라이드 수준(또는 대상자 군의 경우 중앙값 기준선 트리글리세라이드 수준)을 가진다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 따라 치료되는 대상자 또는 대상자 군은 (에제티미베와 함께 또는 없이) 스타틴을 이용한 안정한 요법을 받는다. 본원에 사용된, 어구 "스타틴을 이용한 안정한 요법을 받는"은, 대상자 또는 대상자 군이 적어도 28일 동안 동일한 일일 용량의 동일한 스타틴, 및 적용 가능하다면, 적어도 28일 동안 동일한 일일 용량의 에제티미베를 받아왔음을 의미한다. 일부 구현예에서, 안정한 스타틴 요법을 받는 대상자 또는 대상자 군은 약 40 mg/dL 내지 약 100 mg/dL의 LDL-C 수준을 가진다.

[0196] 일부 구현예에서, 대상자 혈액 샘플의 안전성 검사실 검사는 하기 중 하나 이상을 포함한다: RBC, 헤모글로빈(Hgb), 헤마토크릿(Hct), 백혈구 세포 카운트(WBC), 백혈구 차이 및 혈소판 카운트를 포함하여 완전 혈액 카운트("CBC")를 이용한 혈액학; 및 총 단백질, 알부민, 알칼리 포스파타제, 알라닌 아미노전이효소(ALT/SGPT), 아스파테이트 아미노전이효소(AST/SGOT), 총 빌리루빈, 포도당, 칼슘, 전해질(나트륨, 칼륨, 클로라이드), 혈액 우레아 질소(BUN), 혈청 크레아틴, 요산, 크레아틴 키나제 및 HbA_{1c}를 포함하는 생물화학 패널.

[0197] 일부 구현예에서, 대상자와 연관된 공복 지질 패널은 TG, TC, LDL-C, HDL-C, 비-HDL-C 및 VLDL-C를 포함한다. 일부 구현예에서, LDL-C는 프리드왈드(Friedewald) 방정식을 사용하여 계산되거나, 대상자의 트리글리세라이드 수준이 400 mg/dL 초과라면 분취 초원심분리(Beta Quant)에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, LDL-C는 무작위배정 시, 그리고 무작위배정 후 약 1년 후에 다시 초원심분리(Beta Quant)에 의해 측정된다.

[0198] 일부 구현예에서, 대상자로부터 수득된 혈액과 연관된 바이오마커 검정법은 hsCRP, Apo B 및 hsTnT를 포함한다.

[0199] 일부 구현예에서, 대상자와 연관된 의학적 이력은 예를 들어, 발병 일자(일), 질병(들)의 현재 상태, 및 흡연 및 알코올 사용을 포함하여 모든 병 및 알레르기에 관한 가족 이력, 세부사항을 포함한다.

[0200] 일부 구현예에서, 대상자와 연관된 인구통계학적 정보는 생년월일, 인종 및 성별을 포함한다.

[0201] 일부 구현예에서, 대상자와 연관된 활력 징후는 수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡률 및 체온(예를 들어, 구강 체온)을 포함한다.

[0202] 일부 구현예에서, 대상자의 신체 검사는 대상자의 일반적인 외양, 피부, 머리, 목, 심장, 폐, 복부, 사지 및 신경근계(neuromusculature)의 평가를 포함한다.

[0203] 일부 구현예에서, 대상자의 키 및 체중이 측정된다. 일부 구현예에서, 대상자의 체중은 대상자가 속옷은 입은 채, 신발은 벗은 채 그리고 대상자의 방광은 비운 채 기록된다.

[0204] 일부 구현예에서, 대상자와 연관된 허리 둘레가 측정된다. 일부 구현예에서, 허리 측정은 대상자의 엉덩이뼈의 상부(top)에서 테이프 측정으로 결정된다.

[0205] 일부 구현예에서, 대상자와 연관된 심전도가 수득된다. 일부 구현예에서, ECG는 연구의 치료/추적관찰 부분 동안 매년 수득된다. 일부 구현예에서, ECG는 12-리드 ECG이다. 일부 구현예에서, ECG는 침묵 MI의 검출을 위해 분석된다.

[0206] 일부 구현예에서, 치료군에 무작위로 지정된 대상자는 적어도 96 중량%의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르를 포함하는 조성물을 하루에 4 g 받는다. 일부 구현예에서, 조성물은 젤라틴 캡슐에서 캡슐화된다. 일부 구현예에서, 이 치료군에서 대상자는 약 1년, 약 2년, 약 3년, 약 4년, 약 4.75년, 약 5년, 약 6년, 약 7년, 약 8년, 약 9년, 약 10년, 또는 약 10년 초과 동안 4 g/일의 조성물을 계속 투약받는다. 일부 구현예에서, 중앙값 치료 기간은 약 4년인 것으로 계획된다.

[0207] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예

에서, 상기 방법은 적어도 96 중량%의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르를 포함하는 조성물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상자는 약 1 g/일 내지 약 4 g/일의 조성물을 투여받는다.

[0208] 일부 구현예에서, CV 사건의 감소된 위험도는, 제1 투약으로부터 CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 (예를 들어, 침습적 또는 비-침습적 검사에 의해) 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정된 불안정 협심증에 대한 입원(예를 들어, 응급 입원)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 CV 사건까지 대상자 또는 대상자 군과 연관된 시간의 양(예를 들어, 시간의 평균 양)을, 위약을 이용한 제1 투약으로부터 CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 (예를 들어, 침습적 또는 비-침습적 검사에 의해) 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정된 불안정 협심증에 대한 입원(예를 들어, 응급 입원)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 CV 사건까지 위약 또는 비치료 대상자 또는 대상자 군과 연관된 시간의 양(예를 들어, 시간의 평균 양)을 비교함으로써 나타나거나 결정되며, 여기서, 상기 위약은 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 대상자 또는 대상자 군과 연관된 시간의 양은 위약 또는 비치료 대상자 또는 대상자 군과 연관된 시간의 양과 비교되고, 로그-순위 검사(log-rank test)를 사용하여 비교된다. 일부 구현예에서, 로그 순위 검사는 하나 이상의 계층화 인자, 예컨대 CV 위험도 범주, 에제티미베의 사용, 및/또는 지리학적 지역을 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 안정한 스타틴 요법을 받고 CV 질환을 갖고 있거나 CV 질환을 발병시킬 고위험도에 있는 대상자에서 CV 사망의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0210] 다른 구현예에서, 본 개시내용은, 안정한 스타틴 요법을 받고 CV 질환을 갖고 있거나 CV 질환을 발병시킬 고위험도에 있는 대상자에서 재발성 비치명적 심근경색(침묵 MI를 포함함)의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0211] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 안정한 스타틴 요법을 받고 CV 질환을 갖고 있거나 CV 질환을 발병시킬 고위험도에 있는 대상자에서 비치명적 뇌졸중의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0212] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 안정한 스타틴 요법을 받고 CV 질환을 갖고 있거나 CV 질환을 발병시킬 고위험도에 있는 대상자에서 관상동맥 혈관재개통의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0213] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 안정한 스타틴 요법을 받고 CV 질환을 갖고 있거나 CV 질환을 발병시킬 고위험도에 있는 대상자에서 심근 허혈증에 의해 야기되는 불안정 협심증을 발병시킬 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0214] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 안정한 스타틴 요법을 받고 CV 질환을 갖고 있거나 CV 질환을 발병시킬 고위험도에 있는 대상자에서 심장 마비의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0215] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 안정한 스타틴 요법을 받고 CV 질환을 갖고 있거나 CV 질환을 발병시킬 고위험도에 있는 대상자에서 돌연 심장사 및/또는 돌연사의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0216] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 안정한 스타틴 요법을 받고 CV 질환을 갖고 있거나 CV 질환을 발병시킬 고위험도에 있는 대상자에서 제1, 제2, 제3, 제4 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 상기 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0217] 다른 구현예에서, 본원에 개시된 임의의 방법은 전통적인 서구식 식단을 소비하는 대상자 또는 대상자들의 치료 또는 예방에 사용된다. 일 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 대상자를 서구식 식단 소비자 또는 현명한 식단 소비자로서 식별하는 단계, 및 그 후에 대상자가 서구식 식단 소비자인 것으로 여겨진다면 상기 대상자를 치료하는 단계를 포함한다. 본원에서 용어 "서구식 식단"은 일반적으로, 총 칼로리의 백분율에 의해, 약 45% 내지 약 50% 탄수화물, 약 35% 내지 약 40% 지방 및 약 10% 내지 약 15% 단백질로 구성된 전형적인 식단을 지칭한다. 서구식 식단은 대안적으로 또는 추가로, 붉고 가공된 고기, 사탕, 정제된 곡류 및 디저트의 상대적으로 높은 섭취를 특징으로 할 수 있으며, 예를 들어 총 칼로리 중 50% 초과, 60% 초과 또는 70% 초과는 이들 공급원으로부터 나온다.

[0218] 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 대상자에게 1일 1회 또는 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 각각이 약 1 g의 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 함유하는 1, 2, 3 또는 4개의 캡슐은 대상자에게 매일 투여된다. 다른 구현예에서, 약 1 g의 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 각각 함유하는 1개 또는 2개의 캡슐은 아침에, 예를 들어 약 오전 5시와 약 오전 11시에 대상자에게 투여되고, 약 1 g의 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 각각 함유하는 1개 또는 2개의 캡슐은 저녁에, 예를 들어 약 오후 5시와 약 오후 11시에 대상자에게 투여된다.

[0219] 일부 구현예에서, 대상자에서 심혈관 사건의 위험도는 대조군 집단과 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 집단으로의 복수의 대조군 대상자는 약 135 mg/dL 내지 약 500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 가지고, 확립된 심혈관 질환 또는 심혈관 질환을 발병시킬 고위험도를 가지며, 여기서, 각각의 대조군 대상자는 안정한 스타틴 요법을 받고, 대조군 대상자는 약 1 g/일 내지 약 4 g/일의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르를 포함하는 조성물을 투여받지 않는다.

[0220] 일부 구현예에서, 대상자에서 심혈관 사건의 위험도는 대조군 집단과 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 대조군 집단으로의 복수의 대조군 대상자는 약 80 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 가지고, 확립된 심혈관 질환 또는 심혈관 질환을 발병시킬 고위험도를 가지며, 여기서, 각각의 대조군 대상자는 안정한 스타틴 요법을 받고, 대조군 대상자는 약 1 g/일 내지 약 4 g/일의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르를 포함하는 조성물을 투여받지 않는다.

[0221] 일부 구현예에서, (a) 대상자에게의 본원에 개시된 바와 같은 조성물의 초기 투여에서 시작하여 (b) 상기 대상자의 제1 심혈관 사건까지의 제1 시간 간격은 (a') 대조군 대상자에게의 위약의 초기 투여에서 시작하여 (b') 대조군 대상자에서 제1 심혈관 사건까지의 제1 대조군 시간 간격보다 더 크거나 실질적으로 더 크다. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건은 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 심근 허혈증에 의해 야기되는 불안정 협심증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 주요 심혈관 사건이다. 일부 구현예에서, 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 심근 허혈증에 의해 야기되는 불안정 협심증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 주요 심혈관 사건이다. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 하기 중 임의의 것이다: 사망(임의의 원인으로 인한), 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 하기 중 임의의 것이다: 심혈관 원인으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 관상동맥 혈관재개통, 불안정 협심증, 말초 심혈관 질환, 또는 입원을 요하는 심장 부정맥. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 하기 중 임의의 것이다: 심혈관 원인으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 및 관상동맥 혈관재개통, 불안정 협심증. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 하기 중 임의의 것이다: 심혈관 원인으로 인한 사망 및 비치명적 심근경색. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 사망(임의의 원인으로 인한)이다. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 하기 중 임의의 것이다: 치명적 심근경색 및 비치명적 심근경색(선택적으로 침묵 MI를 포함함). 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 관상동맥 혈관재개통이다. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 불안정 협심증(선택적으로 심근 허혈증에 의해 야기되는 불안정 협심증)에 대한 입원(예를 들어, 응급 입원)이다. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 하기 중 임의의 하나이다: 치명적 뇌졸중 또는 비치명적 뇌졸중. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 하기 중 임의의 하나이다: 새로운 관상동맥 심부전, 입원을 유발하는 새로운 관상동맥 심부전, 일과성 허혈 발작, 관상동맥 혈관 질환에 대한 절단, 및 경동맥 혈관재개통. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 하기 중 임의의 하나이다: 선택적 관상동맥 혈관재개통 및 응급 관상동맥 혈관재개통. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 당뇨병의 발병이다. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 입원을 요하는 심장 부정맥이다. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 심장 마비이다. 일부 구현예에서, 대상자의 제1 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제1 심혈관 사건은 돌연 심장사 및/또는 돌연사이다.

[0222] 일부 구현예에서, (a) 대상자에게의 조성물의 초기 투여에서 시작하여 (b) 상기 대상자의 제2 심혈관 사건까지의 제2 시간 간격은 (a') 대조군 대상자에게의 위약의 초기 투여에서 시작하여 (b') 대조군 대상자에서 제2 심혈관 사건까지의 제2 대조군 시간 간격보다 더 크거나 실질적으로 더 크다. 일부 구현예에서, 대상자의 제2 심혈관 사건 및 대조군 대상자의 제2 심혈관 사건은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 주요 심혈관 사건이다:

심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 심근 허혈증에 의해 야기되는 불안정 협심증. 일부 구현예에서, 주요 심혈관 사건(들)은 하기로 이루어진 군으로부터 추가로 선택된다: 심장 마비, 돌연 심장사 및/또는 돌연사.

[0223] 일부 구현예에서, 대상자는 진성 당뇨병을 갖고, 대조군 대상자는 각각 진성 당뇨병을 가진다. 일부 구현예에서, 대상자는 대사 증후군을 갖고, 대조군 대상자는 각각 대사 증후군을 가진다.

[0224] 일부 구현예에서, 대상자는 (a) 대조군 집단과 비교하여 감소된 트리글리세라이드 수준; (b) 대조군 집단과 비교하여 감소된 Apo B 수준; (c) 대조군 집단과 비교하여 증가된 HDL-C 수준; (d) 대조군 집단과 비교하여 LDL-C 수준의 증가 부재; (e) 대조군 집단과 비교하여 LDL-C 수준의 감소; (f) 대조군 집단과 비교하여 비-HDL-C 수준의 감소; (g) 대조군 집단과 비교하여 VLDL 수준의 감소; (h) 대조군 집단과 비교하여 총 콜레스테롤 수준의 감소; (i) 대조군 집단과 비교하여 고 민감도 C-사건성 단백질(hsCRP) 수준의 감소; 및/또는 (j) 대조군 집단과 비교하여 고 민감도 트로포닌(hsTnT) 수준의 감소 중 하나 이상을 나타낸다.

[0225] 일부 구현예에서, 조성물의 투여 후 대상자의 체중은 조성물의 투여 이전에 결정된 기준선 체중보다 작다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여 후 대상자의 허리 둘레는 조성물의 투여 이전에 결정된 기준선 허리 둘레보다 작다.

[0226] 시간 간격이 결정되거나 평가되는 본 개시내용의 방법에서, 상기 시간 간격은 예를 들어, 평균(average), 중앙값 또는 평균(mean) 시간 간격일 수 있다. 예를 들어, 제1 대조군 시간 간격이 복수의 대조군 대상자와 연관이 있는 구현예에서, 제1 대조군 시간 간격은 각각의 대조군 대상자와 연관된 복수의 제1 대조군 시간 간격의 평균, 중앙값 또는 평균이다. 유사하게는, 제2 대조군 시간 간격이 복수의 대조군 대상자와 연관이 있는 구현예에서, 제2 대조군 시간 간격은 각각의 대조군 대상자와 연관된 복수의 제2 대조군 시간 간격의 평균, 중앙값 또는 평균이다.

[0227] 일부 구현예에서, 심혈관 사건의 감소된 위험도는 시험군과 대조군 집단 사이에서 발생률의 차이로서 표현된다. 일부 구현예에서, 시험군의 대상자는 제2 발생률보다 작은 제1 발생률에서 본원에 개시된 바와 같은 조성물의 초기 투여 후 제1 주요 심혈관 사건을 경험하며, 여기서, 제2 발생률은 대조군 집단의 대상자에서 심혈관 사건의 비율과 연관이 있다. 일부 구현예에서, 제1 주요 심혈관 사건은 하기 중 임의의 하나이다: 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 불안정 협심증에 대한 입원(선택적으로 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정됨). 일부 구현예에서, 제1 및 제2 발생률은 초기 투여 일자에 시작하고 초기 투여 일자 이후에 약 4개월, 약 1년, 약 2년, 약 3년, 약 4년, 또는 약 5년째에 종료하는 시간 간격에 대해 결정된다.

[0228] 다른 구현예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상자에서 과트리글리세라이드혈증을 치료하기 위한 본원에 기재된 임의의 조성물의 용도를 제공하며, 이는 약 135 mg/dL 내지 약 500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자를 제공하는 단계, 및 상기 대상자에게 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 조성물은 약 1 g 내지 약 4 g의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르를 포함하고, 여기서 상기 조성물은 도코사헥사엔산을 실질적으로 함유하지 않는다.

[0229] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상자에서 과트리글리세라이드혈증을 치료하기 위한 본원에 기재된 임의의 조성물의 용도를 제공하며, 이는 약 80 mg/dL 내지 약 1500 mg/dL의 공복 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자를 제공하는 단계, 및 상기 대상자에게 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 조성물은 약 1 g 내지 약 4 g의 에이코사펜타엔산 에틸 에스테르를 포함하고, 여기서 상기 조성물은 도코사헥사엔산을 실질적으로 함유하지 않는다.

[0230] 실시예

[0231] 실시예 1: 고위험도 스타틴-치료 환자에서 심혈관 사건을 감소시키는 데 있어서 이코사펜트 에틸의 영향

[0232] 2차 또는 1차 예방을 위한 치료를 받고 있는 심혈관 위험도 인자를 가진 환자 중에서, 심혈관 사건의 비율은 여전히 높다. 스타틴을 이용한 적절한 치료를 받고 있는 환자에서도, 실질적인 잔여 심혈관 위험도가 남아 있다. 이러한 환자에서, 상승된 트리글리세라이드 수준은 역학적 및 멘델의 무작위배정 연구에 제시된 바와 같이, 증가된 허혈성 위험도에 대한 독립적인 마커로서 역할을 한다. 무작위배정된 시험에서, 트리글리세라이드를 감소시키는 약물, 예컨대 연장-방출성 니아신 및 피브레이트는 스타틴을 포함하여 적절한 의학적 요법에 더하여 투여되는 경우, 심혈관 사건의 비율을 감소시키지 않았다. 나아가, 오메가-3 지방산 생성물의 동시대 시험 및 최근의 메타-분석은 스타틴 요법을 받고 있는 환자에서 이익을 나타내지 않았다. 그러므로, 본 연구의 목적은, 이코사펜트 에틸(AMR101 또는 VASCEPA®와 상호교환적으로 지칭됨)이 상승된 트리글리세라이드 수준을 갖는 환자

에서 스타틴 요법 시 심혈관 사건을 감소시켰는지 그리고 어떻게 감소시켰는지 결정하는 것이었다.

[0233] REDUCE-IT 임상 시험으로 지칭되기도 하는 이후의 연구는 5-점 1차 복합 평가변수에 대한 AMR101 치료(상업적으로 VASCEPA®로 알려져 있음) 대 위약의 CV 위험도 감소 이익을 평가하기 위해 설계된 대혈관(CV) 결과 시험이었다: CV 사망, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 심근경색(MI), 관상동맥 혈관재개통, 또는 입원을 요하는 불안정 협심증.

[0234] 다기관, 전향적, 무작위배정, 이중-맹검, 위약-대조, 병행군 연구를 수행하여, 심혈관 질환을 갖고 있거나 심혈관 질환에 대해 고위험도에 있는 고트리글리세라마이드혈증 환자에서 심혈관 건강 및 사망에 대한 AMR101(4 g/일)의 효과를 평가하였다. 연구의 의도된 확대 적응증(expanded indication)은 임상적 심혈관 질환을 갖고 있거나 심혈관 질환에 대해 다수의 위험도 인자를 갖고 있는 환자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키기 위해 스타틴 요법에 대한 부가물(add-on)로서 AMR101을 이용한 치료였다.

[0235] 이 연구의 1차 목적은, LDL-C 목표에서 스타틴 요법을 받고 있는 한편 확립된 심혈관 질환(CVD)을 갖고 있거나 CVD에 대한 고위험도에 있고 과트리글리세라이드혈증(예를 들어, 공복 트리글리세라이드(TG) ≥ 200 mg/dL 및 < 500 mg/dL)을 갖고 있는 환자에서, 무작위배정으로부터 하기 주요 CV 사건의 복합의 임의의 구성요소의 제1 발생까지의 시간에 대한 하루에 AMR101 4 g의 효과를 평가하였다: CV 사망; 비치명적 MI; (침묵 MI를 포함함; 심전도(ECG)를 침묵 MI의 검출을 위해 매년 수행하였음); 비치명적 뇌졸중; 관상동맥 혈관재개통; 및 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증.

[0236] 이 연구의 핵심 2차 목적은 무작위배정으로부터 하기 주요 CV 사건의 복합의 제1 발생까지의 시간에 대한 하루에 AMR101 4 g의 효과를 평가하는 것이었다: CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI)를 포함함, 및 비치명적 뇌졸중.

[0237] 이 연구의 다른 2차 목적은 무작위배정으로부터 하기 개별적인 또는 복합 평가변수의 제1 발생까지의 시간에 대한 요법의 효과를 평가하는 것이었다: CV 사망 또는 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함)의 복합; 치명적 또는 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함); 응급 또는 긴급 분류의 복합으로서 표시되는 비-선택적 관상동맥 혈관재개통; CV 사망; 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증; 치명적 또는 비치명적 뇌졸중; 총 사망률, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함) 또는 비치명적 뇌졸중의 복합; 및 총 사망률.

[0238] 이 연구에 대한 주요 3차 목적은 공복 트리글리세라이드 및 LDL-C에서 기준선 및 상기 기준선 대비 변화 백분율로부터 하루에 AMR101 4 g의 효과를 평가하는 것이었다. 이 연구의 다른 3차 목적은 효능 및 안전성 분석을 지지하는 것 외에도 하기에 대한 요법의 효과를 평가하는 것이었다:

[0239] • 무작위배정으로부터 CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 또는 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증으로서 정의되는 제1 및 모든 재발성 주요 CV 사건의 발생까지의 시간으로서 정의되는 총 CV 사건 분석;

[0240] • 기준선에서 진성 당뇨병 환자의 하위세트에서 1차 복합 평가변수;

[0241] • 모든 여성 및 아시아계, 히스패닉계 또는 라틴계 남성의 경우 ≥ 35 인치(88 cm) 및 모든 기타 남성의 경우 ≥ 40 인치(102 cm)의 허리 둘레로 정의된 바와 같은 기준선에서 대사 증후군 환자의 하위세트에서의 1차 복합 평가변수;

[0242] • 기준선(100 내지 125 mg/dL의 방문 2 공복 혈액 포도당(FBG))에서 약화된(impaired) 포도당 대사를 갖는 환자의 하위세트에서의 1차 복합 평가변수;

[0243] • 기준선(100 내지 125 mg/dL의 방문 2 FBG)에서 약화된 포도당 대사를 갖는 환자의 하위세트에서의 핵심 2차 복합 평가변수;

[0244] • CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비치명적 뇌졸중, ≥ 24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥, 또는 심장 마비의 복합;

[0245] • CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비-선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 분류로서 정의됨), 또는 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증의 복합;

[0246] • CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비-선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 분류로서 정의됨), 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정

협심증, 비치명적 뇌졸중, 또는 중재, 예컨대 혈관성형술, 바이패스 수술 또는 동맥류 수복을 요하는 말초 혈관 질환(PVD)의 복합;

[0247] · CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비-선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 분류로서 정의됨), 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증, 중재를 요하는 PVD, 또는 ≥ 24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥의 복합;

[0248] · 새로운 울혈성 심부전(CHF);

[0249] · 입원의 1차 원인으로서 새로운 CHF;

[0250] · 일과성 허혈 발작(TIA);

[0251] · PVD에 대한 절단;

[0252] · 경동맥 혈관재개통;

[0253] · 응급, 긴급, 선택적 또는 구제의 복합으로서 정의되는 모든 관상동맥 혈관재개통;

[0254] · 응급 관상동맥 혈관재개통;

[0255] · 긴급 관상동맥 혈관재개통;

[0256] · 선택적 관상동맥 혈관재개통;

[0257] · 구제 관상동맥 혈관재개통;

[0258] · ≥ 24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥;

[0259] · 심장 마비;

[0260] · 허혈성 뇌졸중;

[0261] · 출혈성 뇌졸중;

[0262] · 기준선 이전에 뇌졸중 이력을 갖는 환자의 하위세트에서의 치명적 또는 비치명적 뇌졸중;

[0263] · 치료/추적관찰 기간 동안 새로 진단된 2형 당뇨병으로서 정의되는 새로운 발병 당뇨병;

[0264] · 치료/추적관찰 기간 동안 새로 진단된 ≥ 140 ㎜Hg 수축기 또는 ≥90 ㎜Hg 이완기 혈압으로서 정의되는 새로운 발병 고혈압;

[0265] · 공복 트리글리세라이드(TG), 총 콜레스테롤(TC), 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C), 비-치밀(dense) 지질단백질 콜레스테롤(비-HDL-C), 초저밀도 지질단백질 콜레스테롤(VLDL-C), 아포지질단백질 B(apo B), 고 민감도-C 사건성 단백질(hsCRP 및 log[hsCRP]), 고 민감도 트로포닌(hsTnT), 및 잔유물 유사 입자 콜레스테롤(RLP-C; 표준 지질 패널, RLP-C = TC - HDL-C - LDL-C [Varbo 2014]로부터 추정되었음), (ITT 추정치에 기초함):

[0266] o 1차 및 핵심 2차 평가변수 내에서 기준선 바이오마커 값과 치료 효과 사이의 관계의 평가;

[0267] o 각각의 마커에 대한 AMR101의 효과의 평가; 및

[0268] o 공변량으로서 포스트-기준선 바이오마커 값(예를 들어, 4개월에서 또는 1년에서)을 포함함으로써 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수 내에서 포스트-기준선 바이오마커 값과 치료 효과 사이의 관계의 평가.

[0269] · 공복 TG, TC, LDL-C, HDL-C, 비-HDL-C, VLDL-C, apo B, hsCRP, hsTnT 및 RLP-C에서 기준선 대비 변화 및 기준선 대비 변화 백분율;

[0270] · 체중 변화; 및

[0271] · 허리 둘레 변화.

[0272] 연구 집단

[0273] 이 연구에 대한 집단은 확립된 CVD를 갖는 ≥45세 연령의 남성 및 여성, 또는 CVD에 대한 하나의 추가 위험도 인자와 조합된 당뇨병을 갖는 ≥50세 연령의 남성 및 여성이었다. 또한, 모든 환자는 과콜레스테롤혈증(그러나

LDL-C에 대한 치료 목표에서, 스타틴을 이용한 치료에 의해) 및 과트리글리세라이드혈증에 대한 치료를 받는 것으로 정의된 아테롬발생성(atherogenic) 이상지질혈증을 가졌다. 환자 집단에 관한 더 세부사항은 하기 포함 기준에 열거된다. 환자는 연구에 참여하기 위해 동의를 제공할 필요가 있었고, 프로토콜 및 연구 절차에 순응할 의지가 있고 순응할 수 있었다.

[0274] 연구 기간

[0275] 이 연구는 하기 연구 기간으로 구성되었다:

[0276] 스크리닝 기간: 스크리닝 기간 동안, 환자를 포함 및 배제 기준에 대해 평가하였다.

[0277] 연구 유닛에 제1 방문(방문 1) 시, 연구에서 환자의 적격성을 평가하기 위해 연구 절차를 수행하였다. 이 스크리닝 방문 시, 환자는 임의의 연구 절차가 수행되기 전에 정보에 입각한 동의서에 서명을 하였고; 상기 정보에 입각한 동의서는 치료/추적관찰 기간을 망라하였다. 방문 1로부터의 평가에 기초하여, 하기 상황이 발생하였다:

[0278] · 방문 1에서 연구 절차에 기초하여 참여에 적격인 환자는 치료/추적관찰 기간을 시작하기 위해 방문 2(무작위배정 방문)를 위해 연구 유닛에 복귀하였다. 이러한 경우는 예를 들어, 방문 1에서 안정한 용량의 스타틴을 받았으며 동일한 스타틴 및 동일한 용량의 스타틴에 머물러 있기로 계획하였고 임의의 비-스타틴 지질-변경 약물을 세척해낼 필요가 없는 환자를 포함하였다.

[0279] · 방문 1에서의 연구 절차에 기초한 참여에 적격이지 않은 환자는 다음 28일에 적격으로 될 가능성이 없었고(예를 들어: 스타틴 용량을 안정화시킬 가능성이 없으며, 비-스타틴 지질-변경 약물을 세척해낼 수 없는 등): 이들 환자는 방문 1 이후에 스크린 실패하였다.

[0280] · 방문 1에서의 연구 절차에 기초한 참여에 적격이지 않은 환자는 다음 28일에 적격으로 될 수 있었다: 적격으로 되기 위해, 환자는 제2의 선택적 스크리닝 방문(방문 1.1)을 위해 시험자의 재량으로 복귀하였으며, 상기 방문 1.1에서, 이전에 실패한 포함/배제 기준의 재-평가에 필요한 절차를 반복하였다. 이러한 경우는 예를 들어, 방문 1에서 스타틴을 받기 시작한 환자를 포함하였고, 이들 환자의 스타틴 용량은 방문 1에서 변하였으며, 및/또는 비-스타틴 지질-변경 약물을 세척해낼 필요가 있었다. 하기를 이들 환자에 적용하였다:

[0281] o 방문 1에서 스타틴 또는 스타틴 용량의 변화를 갖는 환자는 방문 1.1에서 지질 정성화 측정 전 적어도 28일 동안 안정한 스타틴 용량을 받을 필요가 있었다. 기타 병용 약물(예를 들어, 항당뇨병 요법)은 이 기간 동안 최적화되거나 안정화될 수 있었다.

[0282] o 방문 1에서의 휴약을 시작하는 환자는 방문 1.1에서 지질 정성화 측정 전에 적어도 28일(담즙산 격리제 동안 단지 7일)의 휴약기를 가졌다.

[0283] o 안정한 용량의 스타틴을 받는 방문 1에서의 환자는 동일한 용량에서 동일한 스타틴을 받기로 계획하였고 임의의 약물의 휴약을 필요로 하지 않았으나, 병용 약물과 관련 없는 하나 이상의 기타 연구 절차를 반복하기 위해 방문 1.1에 대해 반환하라고 요청받았다.

[0284] · 방문 1.1에서 추가 연구 절차에 기초하여 참여에 적격으로 된 환자는 방문 2(무작위배정 방문)를 위해 연구 유닛에 복귀하여 치료/추적 조사 기간을 시작하였다.

[0285] 스크리닝 기간의 종료 시, 환자는 이들이 무작위배정되기 전에 모든 포함 및 배제 기준을 충족시킬 필요가 있었다. 스크리닝 기간(방문 1 및/또는 방문 1.1에서의 연구 절차에 기초함) 후 참여에 적격이지 않은 환자는 재스크리닝을 위해 이후의 일자에 복귀할 수 있었다. 이들 환자는 방문 1에서 시작하는 모든 절차를 재-시작할 필요가 있었다. 이는 하나 이상의 조건 또는 요법(예를 들어: 스타틴, 항당뇨병제, 항고혈압제, 갑상선 호르몬, HIV-프로테아제 저해제 요법)을 안정화시키기 위해 더 많은 시간을 필요로 한 환자를 포함하였다.

[0286] 치료/추적관찰 기간: 제2 스크리닝 방문(방문 1.1)을 가진 환자에 대해 제1 스크리닝 방문(방문 1) 후 42일 이내에 또는 제1 스크리닝 방문(방문 1) 후 60일 이내에, 적격인 환자는 치료/추적관찰 기간에 들어갔다. 이 기간 동안, 환자는 연구 사이트에서 계획된 방문 동안 시험약을 받았고, 연구 사이트로부터 멀리 있는 동안에도 시험약을 복용하였다.

[0287] 방문 동안, 효능 및 안전성의 평가를 위해 연구 절차를 수행하였다. 절차에 대한 세부 스케쥴은 하기 표 1에 제공된다.

표 1. 시술 스케쥴

	스크리닝		추적관찰 (FU)[13]								
연구 일수	제 0 일 전 최대 42 일	방문 1.1 이 발생한다면, 방문 1 은 제 0 일 전 최대 60 일 이하에서 발생할 수 있음[2]	0	120 ± 10	360 ± 10	720 ± 10	1080 ± 10	1440 ± 10	1800 + 30	2160 ± 10	마지막 방문 (LV)[15]
FU 의 개월수 (month)			0	4	12	24	36	48	60	72	다양함
FU 의 년수(year)			0	0.33	1	2	3	4	5	6	다양함
방문 #	1	1.1	2	3	4	5	6	7	8	9[14]	LV
연구 절차:											
정보에 입각한 동의	X										
의학적, 수술적 및 가족 이력	X										
인구 통계	X										
포함 / 배제 기준의 평가	X[1]	X[3]	X								
신체 검사			X	X	X	X	X	X	X	X	X
체중, 키[4]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
활력 징후[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
허리 둘레			X			X					X
12-리드 ECG	X		X		X	X	X	X	X	X	X
소변 임신 검사[6]	X		X								
병용 약물	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
무작위배정			X								
연구 부위에서의 투약[7]			X	X	X	X	X	X	X	X	
효능 사건				X	X	X	X	X	X	X	X
AE 평가			X	X	X	X	X	X	X	X	X
순응도 점검[8]				X	X	X	X	X	X	X	X

[0288]

화학 및 혈액학[9]	X	X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
공복 지질 프로파일[10]	X	X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
유전자 검사[11]			X								
바이오마커: hsCRP, apo B, hsTNT			X			X					X
아카이빙용 공복 혈액 샘플 [12]			X		X	X	X	X	X	X	X

[1] CV 위험도 범주(포함 기준 참조)를 결정하는 데 필요한 대로 절차 및 (공복) 혈액 샘플(예를 들어, hsCRP, 계산된 크레아틴 청소율)을 포함한다.
[2] 방문 1 로부터의 데이터에 기초하여 참여에 적격이지 않은 환자에 대해 포함/배제 기준을 재-평가하기 위한 스크리닝 방문.
[3] 포함/배제 기준은 환자가 방문 1 에서 이들을 충족시키는 데 실패하였기 때문에 방문 1.1 에서 수행된 선택된 연구 절차에 대해 재-평가되었다.
[4] 제 1 스크리닝 방문 단독에서의 키.
[5] 수축기 및 이완기 혈압(mmHg), 심박수, 호흡률 및 체온을 포함한 활력 징후. 참여자는 활력 징후의 평가 전 적어도 5 분 동안 앉아 있었다.
[6] 가임기 여성의 경우.
[7] 모든 공복 혈액 샘플이 수득되는 경우, 환자는 연구 사이트에 도착하기 전 적어도 10 시간 동안 공복 상태였다. 혈액 샘플이 수득된 후, 환자는 음식과 함께 약을 제공받았다.
[8] 미사용 캡슐 카운트에 의해 시험약 순응도를 검토하고, 필요하다면 순응도에 대해 환자와 논의하고 상담하였다; 마지막 방문 시 최종 연구 순응도.
[9] 안전성 검사 — 완전 혈액 카운트: RBC, Hgb, Hct, WBC 및 분화(differential), 및 혈소판 카운트를 포함하였다. 생화학은 총 단백질, 알부민, 알칼리 포스파타제, ALT, AST, 총 빌리루빈, 포도당, 칼슘, 전해질(나트륨, 칼륨, 클로라이드), 혈액 우레아 질소(BUN), 혈청 크레아틴, 요산, 크레아틴 키나제, HbA1c 를 포함한다. 시험자가 필요하다고 여기는 경우 안전성 실험을 반복하였다.
[10] TG, TC, HDL-C, LDL-C, 비-HDL-C, 및 VLDL-C.
[11] 의뢰자의 재량으로 향후 유전자 검사를 위해 공복 혈액 샘플을 보관하였다. 지역 규제가 유전자 샘플을 수합하거나 국가 밖으로 운송하는 것을 금지할 수 있거나 환자가 동의를 하지 않았을 수 있으므로, 이 샘플은 선택적이었다.
[12] 프로토콜에 기재된 반복 분석을 수행하거나 심혈관 건강과 관련된 기타 검사를 수행하기 위해 의뢰자의 재량으로 사용되었다.
[13] 참여기관 담당자는 방문 2 와 방문 3 사이에 그리고 방문 3 과 방문 4 사이에 전화에 의해 각각의 환자와 연락하였다. 방문 4 후에, 이러한 연락은 3 개월마다 이루어졌다. 연락의 목적은 효능 사건, 이상반응, 병용 약물에 대한 정보를 수합하며, 환자의 현 상태 및 연락 정보를 확증하고, 환자에게 이들의 시험약 실행 계획(logistics)을 취하도록 상기시켰다.
[14] 사무실 방문은 360-일 간격으로 계속되었고, 연구 종료일이 결정될 때까지 90-일 간격으로 전화 방문이 이루어졌다.
[15] 마지막 방문(LV)은 DMC 에 의해 결정된 바와 같이 연구 종료일 후 30 일 이내에 발생할 수 있었으며; 연구 종료일은 2160 일째 동안 시험적으로(tentatively) 스케쥴이지만, DMC 에 의해 결정된 실제 일자는 상이할 수 있다.

[0289]

[0290] 연구 기간

[0291] 환자는 등록 기간 동안 상이한 시기에 무작위배정되었으나, 모두 대략 동일한 일자(즉, 연구 종료일)에 연구를 종료하였고, 따라서, 추적관찰 기간은 무작위배정 일자에 기초하여 상이하였다. 모든 무작위배정 환자는 시험약을 받았고, 연구 종료일까지 추적관찰되는 것으로 계획되었다. 연구 동안 최소 대략 1612건의 1차 평가변수 사건이 필요한 것으로 예상되었다. 8179명의 환자는 대략 4.2년의 기간에 걸쳐 세계적으로 다수의 연구 사이트에서 무작위배정되었다. 무작위배정 후, 환자는 치료받았고, 최대 추정 6.5년 이하 동안 추적관찰되었다. 연구 종료일은 대략 1612건의 1차 효능 사건이 심사되었던 때인 것으로 결정되었다. 표 2는 스크리닝된 제1 환자로부터 마지막 환자 방문 및 후속적인 데이터베이스 잠금까지의 연구 이정표를 나타낸다.

표 2. 연구 이정표

연구 이정표	날짜
최초의 환자가 스크리닝됨	2011 년 11 월 21 일
최초의 환자가 무작위배정됨	2011 년 11 월 28 일
마지막 환자가 무작위배정됨	2016 년 8 월 4 일
SAP 마무리	2016 년 7 월 8 일
제 1 DMC 중간 효능 검토	2016 년 9 월 9 일
제 2 DMC 중간 효능 검토	2017 년 8 월 11 일
최초 환자의 마지막 방문	2018 년 3 월 1 일
마지막 환자의 마지막 방문	2018 년 5 월 31 일
데이터베이스 잠금	2018 년 9 월 6 일

[0292]

[0293] 시험군

[0294] 방문 2(0일째)에서, 적격인 연구 환자를 하기 치료군으로 무작위로 지정하였다:

[0295] · 군 1: 하루에 AMR101(>96% E-EPA) 4 g(매일 4개의 1000 mg 캡슐)

[0296] · 군 2: 위약(매일 4개 캡슐)

[0297] 하루에 4개의 AMR101 또는 위약 캡슐은 아침에 2개 캡슐 그리고 저녁에 2개 캡슐로 복용되었다(1일-2회 투약 요법).

[0298] 환자의 수

[0299] 이는 사건-유도(driven) 시험이었고, 연구 동안 최소 1612건의 1차 효능 평가변수 사건이 필요한 것으로 예상되었다. 대략 총 8179명의 환자가 연구에 투입되어, 효능에 대한 1차 복합 평가변수로 이루어진 추정 1612건의 사건을 관찰하기 위해 AMR101 또는 위약(1개 치료군 당 대략 4089명의 환자)을 받았다.

[0300] 무작위배정

[0301] 0일째에, 적격인 환자를 컴퓨터-발생 무작위배정 도식(schema)을 사용하여 2개 시험군 중 하나로 무작위배정하였다. 1:1 비의 AMR101 또는 위약으로의 무작위배정 치료 지정을 인터넷(IWR)을 사용하여 제공하였다.

[0302] 맹검

[0303] 이는 이중-맹검 연구였다. 연구 사이트에서의 환자, 시험자, 약사 및 기타 보조원, 의뢰자의 직원 및 피지명자, 연구를 보조하는 기구(들) 및 판매 회사의 연구 관리자 및 직원은 무작위배정 코드를 알지 못했다(즉, 이들은 어떤 연구 참여자가 실험 약물을 받고 있고 어떤 연구 참여자가 위약 약물을 받고 있는지 알지 못했음). 시험약 AMR101 및 위약 캡슐은 맹검을 유지하기 위해 크기 및 외양이 유사하였다.

[0304] 이중-맹검 치료/추적관찰 기간 동안, 분석을 수행하는 검사실 직원을 제외한 모두(연구 사이트에서의 환자, 시험자, 약사 및 기타 보조원, 의뢰자의 직원 및 피지명자, 연구를 관리하며/보조하는 기구(들) 및 판매 회사의 연구 관리자 및 직원)는 효능 검사실 측정(지질 값 포함)의 개별 결과에 대해 맹검이었다. 지질 프로파일로부터의 개별 결과는 환자에 대한 응급 사건에서는 맹검이 될 수 없었다.

[0305] 계층화

[0306] 참여자를 CV 위험도 범주, 에제티미베의 사용 및 지리학적 지역(예를 들어, 서구화됨, 동유럽 및 아시아 태평양 국가)에 의해 계층화된 치료군으로 지정하였다. 2개의 CV 위험도 범주가 존재하였다:

[0307] · CV 위험도 범주 1: 포함 기준에서 정의된 확립된 CVD를 갖는 환자. 당뇨병 및 확립된 CVD를 갖는 환자를 이 범주에 포함시켰다. 이들 환자는 2차 예방 계층, 1차 위험도 범주, 및/또는 2차 예방 코호트로서 정의된다.

[0308] · CV 위험도 범주 2: 당뇨병, 및 CVD에 대한 적어도 하나의 추가 위험도 인자를 갖지만 확립된 CVD가 없는 환자. 이들 환자는 1차 예방 계층, 2차 위험도 범주, 및/또는 1차 예방 코호트로서 정의된다.

[0309] 계층화를 등록 시 IWR에서 기록하였다. 대략 70%의 무작위배정 환자는 CV 위험도 범주 1에 있었고, 대략 30%의 무작위배정 환자는 CV 위험도 범주 2에 있었다. CV 위험도 범주의 환자의 등록은 해당 위험도 범주에서 계획된

환자 수에 도달한 경우 중단되었다.

[0310] 연구 집단

[0311] 포함 기준. 이 연구에 대한 포함 기준의 상세한 목록은 표 3 내지 표 5에 제공된다. 구체적으로, 표 3은 이 연구에서 환자에 대한 포함 기준을 나열하는 반면, 표 4 및 표 5는 해당 환자가 각각 환자의 1차 예방 위험도 범주 또는 2차 예방 위험도 범주의 일부인지에 기초하여 포함 기준을 더 나열한다.

표 3. 이 연구에 대한 환자 포함 기준

연구 포함 기준	
1	확립된 CVD(즉, 1 차 예방 위험도 범주; 표 4 참조)를 갖는 ≥45 세 연령의 남성 또는 여성, 또는 CVD(즉, 2 차 예방 위험도 범주; 표 5 참조)에 대한 하나의 추가 위험도 인자와 조합된 당뇨병을 갖는 ≥50 세 연령의 남성 또는 여성.
2	≥150 mg/dL(2.26 mmol/L) 및 <500 mg/dL(5.64 mmol/L)의 공복 TG 수준. 트리글리세라이드의 변동성으로 인해, 10% 허용량이 초기 프로토콜에 존재하였고, 이는 정성화 트리글리세라이드 수준 ≥135 mg/dL 을 갖는 환자가 등록되는 것을 허용하였다. 2013 년 5 월에 이루어진 프로토콜 보정은 허용 가능한 트리글리세라이드 수준의 하한을 150 mg/dL 로부터 200 mg/dL 로 변화시켰고, 이때 변동성 허용량은 없었다.
3	무작위배정을 위한 LDL-C 및 TG 정성화 측정 전 ≥4 주 동안 안정한 스타틴 요법(± 에제티미베) 시 LDL-C >40 mg/dL 및 ≤100 mg/dL.
4	성관계 파트너(들)가 수술에 의해 불임이거나 여성이 금욕이지 않는 한, 임신중이 아니며, 수유를 하고 있지 않고, 임신할 계획이 없으며, (가임 여성이라면) 연구 동안 허용 가능한 형태의 산아 제한을 사용하는 여성. 가임 여성은 무작위배정 전에 음성 소변 임신 검사를 필요로 하였다.
5	정보에 입각한 동의를 제공하고 연구 스케쥴에 충실할 수 있다.
6	연구 동안 의사-권고 식단을 따르는 데 동의하고 유지한다.

[0312]

[0313] 안정한 요법은 지질 정성화 측정(TG 및 LDL-C) 전 적어도 28일 동안 동일한 일일 용량의 동일한 스타틴, 및 적용 가능하다면, 지질 정성화 측정(TG 및 LDL-C) 전 적어도 28일 동안 동일한 일일 용량의 에제티미베로서 정의되었다. 방문 1에 개시된 이들의 스타틴 요법 또는 에제티미베의 사용을 가졌거나 방문 1에 변화된 이들의 스타틴, 스타틴 용량 및/또는 에제티미베 용량을 가졌던 환자는 개시/변화 이후에 적어도 28일의 안정화 기간을 지나갈 필요가 있었고 휴약기(방문 1.1에서) 후 측정된 이들의 정성화 지질 측정(TG 및 LDL-C)을 가졌다. 스타틴은 에제티미베와 함께 또는 에제티미베 없이 투여되어 왔을 수 있다.

[0314] 환자가 TG 및 LDL-C에 대해 제1 정성화 방문(방문 1)에서 정성화되고 모든 기타 포함/배제 기준을 충족시킨다면, 이들 환자는 방문 2에서 무작위배정되었다. 환자가 제1 정성화 방문(방문 1)에서 정성화되지 않는다면, 제2의 재-정성화 방문(방문 1.1)이 가능해졌다. 일부 환자에 대해, 이들 환자는 약물을 안정화시킬 필요가 있었고/거나 약물을 휴약할 필요가 있었기 때문에, 안정화/휴약기 후 제2 재-정성화 방문(방문 1.1)이 필요하였다.

[0315] 여성은 이들이 시험자에 의해 입증된 바와 같이 하기 기준 중 하나를 충족시킨다면 가임 여성인 것으로 여겨지지 않았다: 이들 여성이 정보에 입각한 동의 형태에 서명하기 전에 자궁절제술, 난관 결찰술 또는 양측 난소절제술을 가졌음; 및/또는 이들 여성이 이들의 마지막 생리 기간 이후 ≥ 1년으로서 정의되는 폐경-후(post-menopausal)였거나 폐경 범위에서 여포-자극 호르몬(FSH) 수준을 가짐.

[0316] 확립된 CVD(CV 위험도 범주 1에서)를 갖는 환자는 표 4에서 상술된 바와 같았다.

표 4. 1 차 예방 위험도 범주(즉, CV 위험도 범주 1)에 대한 포함 기준

1 차 예방 위험도 범주(즉, 2 차 예방 코호트)	
하기 중 하나 이상을 갖는 ≥45 세 연령의 남성 및 여성으로서 정의된다:	
1	입증된 관상동맥 질환(CAD; 하기 1 차 기준 중 하나 이상이 충족되어야 함): a. 입증된 다혈관 CAD(적어도 2 개의 주요 심외막 관상동맥에서 ≥50% 협착 - 선행된 혈관재개통이 있거나 없음). b. 입증된 과거 MI. c. 고-위험도 비-ST-분절 상승 급성 관상동맥 증후군(NSTE-ACS)에 대한 입원(허혈증의 객관적인 증거가 있음: ST-분절 변화 또는 바이오마커 양성).
2	입증된 뇌혈관 또는 경동맥 질환(하기 1 차 기준 중 하나가 충족되어야 함): a. 입증된 과거 허혈성 뇌졸중. b. ≥50% 관상동맥 협착을 갖는 증상성 관상동맥 질환. c. 혈관조영술 또는 이중 초음파에 따라 ≥70% 관상동맥 협착을 갖는 무증상 관상동맥 질환. d. 경동맥 혈관재개통(카테터-기초 또는 수술적)의 이력.
3	입증된 말초 동맥 질환(PAD; 하기 1 차 기준 중 하나 이상이 충족되어야 함): a. 간헐성 파행증 증상과 함께 발목-상완 지수(ABI) <0.9. b. 대동맥-장골 또는 말초 동맥 중재(카테터-기초 또는 수술적)의 이력.

[0317]

[0318] CVD(CV 위험도 범주 2에서)에 대해 고위험도에 있는 환자는 표 5에 상술된 바와 같이 정의되었다.

표 5. 2 차 예방 위험도 범주(즉, CV 위험도 범주 2)에 대한 포함 기준

2 차 예방 위험도 범주(즉, 1 차 예방 코호트)	
하기 중 각각을 갖는 것으로서 정의된다:	
1	약물을 이용한 치료를 요하는 진성 당뇨병(1 형 또는 2 형).
2	≥50 세 연령의 남성 및 여성.
3	방문 1 시 하기 중 하나(CVD 에 대한 추가 위험도 인자): a. ≥55 세 연령의 남성 및 ≥65 세 연령의 여성. b. 방문 1 전 3 개월 이내에 흡연자 또는 금연하였음. c. 고혈압(혈압 ≥140 mmHg 수축기 또는 ≥90 mmHg 이완기) 또는 항고혈압제 약물. d. 남성의 경우 HDL-C ≤40 mg/dL 또는 여성의 경우 ≤50 mg/dL. e. HsCRP >3.00 mg/L(0.3 mg/dL). f. 신장 기능장애: 크레아틴 청소율(CrCL) >30 및 <60 mL/분. g. 하기 중 임의의 것으로 정의되는 망막병증: 비-증식성 망막병증, 전증식성 망막병증, 증식성 망막병증, 황반병증, 진행성 당뇨병성 안질환, 또는 광응고의 이력. h. 미세알부민뇨 또는 거대알부민뇨. 미세알부민뇨는 모두 적어도 2 회의 연속 경우에서 양성 미크랄 또는 다른 스트립 검사(의료 기록으로부터 수득될 수 있음), 알부민/크레아틴 비 ≥2.5 mg/mmol 또는 정기 수집 시 알부민 배설률 ≥20 mg/분으로서 정의되고; 거대알부민뇨는 모두 적어도 2 회의 연속 경우에서 알부스틱스 또는 총 단백뇨의 다른 딥스틱 증가, 알부민/크레아틴 비 ≥25 mg/mmol 또는 정기 수집 시 알부민 배설률 ≥200 mg/분으로서 정의된다. i. 간헐성 파행증의 증상 없이 ABI <0.9(간헐성 파행증의 증상과 함께 ABI <0.9 인 환자는 2 차 예방 위험도 범주 하에 카운트됨).
상기 정의된 바와 같이 당뇨병 및 CVD 를 갖는 환자는 CVD 요건에 기초하여 적격이고 CV 위험도 계층 1 하에 카운트될 것이다. 상기 정의된 바와 같이 당뇨병을 갖고 입증된 CVD 를 갖지 않는 환자만 열거된 바와 같이 적어도 하나의 추가 위험도 인자를 필요로 하였고, 1 차 예방 위험도 범주 하에 카운트되었다.	

[0319]

[0320] 배제 기준: 표 6에 열거된 하기 배제 기준을 만족시키는 환자는 연구에 적격이지 않았다.

표 6. 이 연구에 대한 환자 배제 기준

	연구 배제 기준
1	중증(뉴욕 심장 협회 [NYHA] 클래스 IV) 심부전.
2	다음 2 년 이내에 사망을 초래하는 것으로 예상되는 임의의 생명-위협 질환(CVD 이외에).
3	활성적 중증 간 질환의 진단 또는 검사 증거.
4	스크리닝(방문 1) 시 헤모글로빈 A1c >10.0%(또는 86 mmol/mol IFCC 단위). 환자가 방문 1 시 이 기준(HbA1c >10.0% 또는 86 mmol/mol IFCC 단위)에 실패한다면, 이들 환자는 이들의 항당뇨병제 요법을 방문 1.1 에서 최적화되고 재검사되게 할 수 있었었다.
5	불량하게 조절된 고혈압: 수축기 혈압(SBP) ≥200 mmHg 또는 이완기 혈압(DBP) ≥100 mmHg(항고혈압제 요법에도 불구하고).
6	계획된 관상동맥 중재 또는 임의의 비-심장 주요 수술적 절차.
7	기지의 가족성 지질단백질 리파제 결핍증(프레드릭슨(Fredrickson) I 형), 아포지질단백질 C-II 결핍증, 또는 가족성 이상베타지질단백질혈증(dysbetalipoproteinemia)(프레드릭슨 III 형).
8	스크리닝(방문 1) 전 90 일 이내에 조사 작용제를 수반하는 다른 임상 시험에 참여. 환자는 이 연구에 참여하는 한편 임의의 다른 조사 약물 또는 의료 장치 시험에 참여할 수 없었다(추가의 치료적 중재 없이 레지스트리(registry) 또는 관찰 연구에의 참여가 가능해졌음).
9	스타틴 요법에 대한 불내증 또는 과민증.
10	어류 및/또는 갑각류, 또는 연구 생성물 또는 위약의 성분에 대한 기지의 과민증.
11	급성 또는 만성 췌장염의 이력.
12	흡수불량 증후군 및/또는 만성 설사. (주석: 위/장 바이패스 수술을 받은 환자는 흡수불량을 갖는 것으로 여겨져서, 배제되었으며; 위 밴드술(gastric banding)을 받았던 환자는 시험에 투입될 수 있었음).
13	스크리닝 기간(방문 1 후) 동안 비-시험약-관련, 비-스타틴, 지질-변경 약물, 식단 보충제, 또는 음식의 사용 및/또는 하기를 포함하는 치료/추적관찰 기간 동안 사용 계획: a. 스크리닝 기간(방문 1 후) 동안 니아신 >200 mg/일 또는 피브레이트 및/또는 연구 동안 사용 계획; 방문 1 전 마지막 28 일 동안 니아신 >200 mg/일 또는 피브레이트를 복용하고 있던 환자는 이들의 마지막 사용 후 적어도 28 일의의 휴약을 거쳐야 하고 휴약기(방문 1.1) 후 이들의 정성화 지질(TG 및 LDL-C)이 측정될 필요가 있었다. b. 스크리닝 기간(방문 1 후) 동안 임의의 오메가-3 지방산 약물(EPA 및/또는 DHA 를 함유하는 처방의약) 및/또는 연구의 치료/추적관찰 기간 동안 사용 계획. 연구 참여에 적격이기 위해, 방문 1 전 마지막 28 일 동안 오메가-3 지방산 약물을 복용하고 있는 환자(네덜란드 소재의 환자 제외)는 이들의 마지막 사용 후 적어도 28 일의 휴약기를 거쳐야 하고 휴약기(방문 1.1) 후 이들의 정성화 지질(TG 및 LDL-C)이 측정될 필요가 있었다. 그러나, 네덜란드 소재의 환자에 대해, EPA 및/또는 DHA 를 함유하는 오메가-3 지방산 약물을 이용한 치료만 배제되었고 휴약은 가능하지 않았다. c. 스크리닝 기간(방문 1 후) 동안 및/또는 연구의 치료/추적관찰 기간 동안 사용 계획된, 오메가-3 지방산(예를 들어, 아마씨, 어류, 크릴 또는 해조 오일)을 함유하는 식단 보충제. 연구 참여에 적격이기 위해, 방문 1 전 마지막 28 일 이내에 >300 mg/일 오메가-3 지방산(조합된 양의 EPA 와 DHA)를 복용하고 있는 환자는 이들의 마지막 사용 후 적어도 28 일의 휴약기를 거쳐야 하고 휴약기(방문 1.1) 후 이들의 정성화 지질(TG 및 LDL-C)이 측정될 필요가 있었다. 그러나, 네덜란드 소재의 환자에 대해, >300 mg/일 EPA 및/또는 DHA 의 오메가-3 지방산을 함유하는 식단 보충제를 이용한 치료만 배제되었고 휴약은 가능하지 않았다. d. 스크리닝 기간(방문 1 후) 동안 및/또는 연구의 치료/추적관찰 기간 동안 사용 계획된 담즙산 격리제. 연구 참여에 적격이기 위해, 방문 1 전 7 일 이내에 담즙산 격리제를 복용하고 있는 환자는 이들의 마지막 사용 후 적어도 7 일의 휴약기를 거쳐야 하고 휴약기(방문 1.1) 후 이들의 정성화 지질(TG 및 LDL-C)이 측정될 필요가 있었다. e. 스크리닝 기간(방문 1 후) 동안 및/또는 연구의 치료/추적관찰 기간 동안 사용 계획된 전구단백질 컨버타제 서브틸리신 켁신 9(PCSK9) 저해제. 연구 참여에 적격이기 위해, 환자는 이들의 스크리닝 방문 전 90 일 이내에 PCSK9 저해제를 복용할 수 없었다.

[0321]

14	기타 약물(지질 변경에 대해 지시되지 않음): a. 스크리닝 동안 정성화 지질 측정(TG 및 LDL-C) 전 ≥28 일 동안 안정하지 않았던 타목시펜, 에스트로겐, 프로게스틴, 갑상선 호르몬 요법, 전신 코티코스테로이드(국지(local), 국소, 흡입 또는 비내 코티코스테로이드가 허용됨), HIV-프로테아제 저해제. 연구 참여에 적격이기 위해, 방문 1 전 28 일 이내에 안정한 용량의 이들 약물을 복용하고 있지 않은 환자는, 이들의 마지막 용량 변화 이후 적어도 28 일의 안정화 기간을 거쳐야 하고 휴약기(방문 1.1) 후 이들의 정성화 지질 측정(TG 및 LDL-C)이 측정될 필요가 있었다. b. 스크리닝 기간(≥28 일 휴약이 아니라면) 동안 사이클로포스파미드 또는 전신 레티노이드 및/또는 치료/추적관찰 기간 동안 사용 계획. 연구 참여에 적격이기 위해, 방문 1 전 28 일 이내에 이들 약물을 복용하고 있던 환자는, 이들의 마지막 용량 변화 이후 적어도 28 일의 휴약기를 거쳐야 하고 휴약기(방문 1.1) 후 이들의 정성화 지질 측정(TG 및 LDL-C)이 측정될 필요가 있었다.
15	기지의 AIDS(AIDS 가 없는 HIV-양성 환자가 허용됨).
16	신부전에 대한 복막 투석이나 혈액 투석 또는 크레아틴 청소율 <30 mL/분(0.50 mL/sec)의 요건.
17	방문 1 에서 원인불명의 상승된 크레아틴 키나제 농도 >5 X ULN 또는 기지의 근육 질환(예를 들어, 다발근육염, 미토콘드리아 기능장애)으로 인한 상승.
18	시험자의 견해에서, 환자에게 위험도를 제기하거나 환자의 최상의 관심에 있지 않은 연구에 참여하게 할 만한 임의의 질병 또는 요법.
19	지난 6 개월 이내에 약물 또는 알코올 남용, 및 연구 동안 약물 남용 및 과도한 알코올 소비 또는 임의의 1 시간 이내에 남성의 경우 5 단위 이상 또는 여성의 경우 4 단위 이상의 음주(간헐적 과음 또는 폭음)를 자제하는 데 있어서의 무능력/무의지(unwillingness). 과도한 알코올 소비는 평균적으로 1 일 당 >2 단위의 알코올이었다. 알코올 단위는 12-온스(350 mL) 맥주, 5-온스(150 mL) 와인, 또는 1.5-온스(45 mL)의 80-프루프(proof)의 식음용 알코올로서 정의되었다.
20	연구의 요건에 순응하거나, 연구에 참여하는 목표 및 잠재적인 위험도(방문 1 에서 평가됨)를 이해하는 데 있어서 환자 어려움을 예상하기 위한 정신적/심리적 약화 또는 임의의 다른 이유.

[0322]

[0323] 연구 절차

[0324] 이 연구에 대한 스크리닝 기간은 2개 방문, 방문 1 및 방문 1.1을 포함하였다.

[0325] 스크리닝 방문(방문 1): 방문 1 동안, 환자는 이들의 방문 전 적어도 10시간 동안 연구 사이트에 찾아왔고 단식하라고 지시받았다. 환자가 방문 1에서의 절차에 기초하여 무작위배정에 대해 정성화된다면, 이들 환자는 방문 1 후 42일 이내에 무작위배정될 필요가 있었다. 하기 절차는 스크리닝 방문 1에서 수행되었다:

[0326] · 서명된 정보에 입각한 동의를 수득하였음;

[0327] · 환자에게 환자 번호를 지정하였음;

[0328] · 의료, 수술 및 가족 이력을 수득하였음;

[0329] · 인구통계학을 기록하였음;

[0330] · 키, 체중 및 체질량지수를 수득하였음;

[0331] · 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡률 및 체온)를 수득하였음;

[0332] · 12-리드 심전도를 수득하였음;

[0333] · 포함/배제 기준을 평가하였음;

[0334] · 이는 CV 위험도 범주(포함 기준 참조)를 결정하는 데 필요한대로 절차 및 (공복) 혈액 샘플(예를 들어, hsCRP, 계산된 크레아틴 청소율)을 포함하였음;

[0335] · 화학 및 혈액학 검사에 대해 공복 혈액 샘플을 수득하였음;

[0336] · 지질 프로파일(TG, TC, HDL-C, LDL-C, 비-HDL-C, VLDL-C)에 대해 공복 혈액 샘플을 수득하였음;

[0337] · 가임기 여성에 대해 소변 임신 검사를 수행하였음;

[0338] · 병용 약물(들)을 기록하였음; 그리고

[0339] · 환자에게 다음 방문 전 적어도 10시간 동안 단식하라고 지시하였음.

[0340] 스크리닝 방문(방문 1.1): 환자가 모든 포함 기준을 만족시키고 배제 기준은 어느 것도 만족시키지 않기 때문에 방문 1 후에 연구 참여에 대해 정성화한 이들 환자는 방문 1.1을 건너뛰었고, 무작위배정되고 연구의 치료/추적관찰 기간을 시작하기 위해 방문 2를 위한 여구 사이트에 복귀하였다. 이들 환자에 대해, 방문 2는 방문 1 직후에 발생하였다. 방문 1에서 정성화하지 않은 환자는 시험자의 재량으로 제2 정성화 방문(방문 1.1)을 위해 연구

사이트로 복귀하였다. 방문 1.1에서, 방문 1에서 적격성 실패를 야기한 절차가 반복되었다. 환자가 모든 포함 기준을 만족시킨다면 그리고 이들 환자가 배제 기준을 더 이상 실패하지 않는다면, 이들 환자는 방문 1.1 후 무작위배정에 대해 적격이었다. 환자가 방문 1.1에서 평가되고 방문 1.1에서의 반복된 절차에 기초하여 무작위배정에 대해 정성화된다면, 이들 환자는 방문 1 후 60일 이내에 무작위배정될 필요가 있었다. 일부 환자에 대해, 방문 1.1은 적격성을 체크하기 위해 방문 1 후 적어도 28일 동안 의무적이었다. 이들은 방문 1에서 스타틴 치료를 시작한 환자였으며, 이들의 스타틴을 변화시켰고, 이들의 스타틴의 일일 용량을 변화시켰으며, 금지 약물의의 휴약을 시작하거나 소정의 약물을 이용한 안정화 기간을 시작하였다(세부사항에 대해서는 상기 포함/배제 기준 참조). 방문 1에서 이들 변화 중 임의의 변화는 정성화 지질 수준에 영향을 주었을 수 있으며, 따라서, 환자는 이들 환자가 방문 1에서 결정된 지질 수준 요건(TG 및 LDL-C)에 기초하여 정성화되는지 결정하기 위해 방문 1.1을 가질 필요가 있었다. 방문 1에서 적격성의 실패를 야기한 다른 절차 또한, 방문 1.1에서 반복되었다. 하기 절차를 스크리닝 방문 1.1에서 수행하였다:

[0341] · 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡률 및 체온)를 수득하였음;

[0342] · 포함/배제 기준을 평가하였음; 방문 1에서 적격이지 않은 환자로 여겨진 평가만 반복되었음;

[0343] · 화학 및 혈액학 검사를 위해 공복 혈액 샘플을 수득하였다. 방문 1에서 적격이지 않은 환자로 여겨진 샘플만 수득되었음;

[0344] · 환자가 방문 1에서 적격이지 않다면 지질 프로파일(TG, TC, HDL-C, LDL-C, 비-HDL-C, VLDL-C)을 위해 공복 혈액 샘플을 수득하였음. 이는 방문 1에서 스타틴 치료를 시작하였으며, 이들의 스타틴을 변화시켰고, 이들의 스타틴의 일일 용량을 변화시켰으며, 금지 약물의의 휴약을 시작하거나 소정의 약물을 이용한 안정화 기간을 시작한 환자를 포함하였다(세부사항에 대해서는 상기 포함/배제 기준 참조). 이들 환자는 정성화 지질 값(TG 및 LDL-C)을 위해 방문 1.1에서 수합된 공복 혈액 샘플을 가졌고, TG 및 LDL-C 포함 기준이 평가되었음

[0345] · 병용 약물(들)을 기록하였음.

[0346] 이 연구에 대한 치료/추적관찰 기간은 방문 2, 방문 3, 및 방문 4 내지 9를 포함하였다. 한정된(defined) 윈도우 기간 동안 추적관찰 방문을 완료하기 위해 모든 시도가 이루어졌다.

[0347] 무작위배정 방문(방문 2; 0일째): 유자격의 환자는 방문 2를 위해 연구 사이트에 복귀하였다. 하기 절차를 방문 2에서 수행하였다:

[0348] · 신체 검사를 수행하였음;

[0349] · 체중을 수득하였음;

[0350] · 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡률 및 체온)를 수득하였음;

[0351] · 허리 둘레(대사 증후군을 진단하기 위한 인자들 중 하나)를 측정하였음;

[0352] · 12-리드 심전도를 수득하였음;

[0353] · 포함/배제 기준을 평가하였음;

[0354] · 하기에 대해 공복 혈액 샘플을 수득하였음:

[0355] o 화학 및 혈액학 검사;

[0356] o 지질 프로파일(기준선);

[0357] o 바이오마커 검정법(기준선);

[0358] o 유전자 검사(선택적인 혈액 샘플); 및

[0359] o 아카이브하였음(archived)(IRB/IEC에 의해 승인된 국가 및 사이트에서 국가 규제에 따라 다름).

[0360] · 가임기 여성에 대해 소변 임신 검사를 수행하였음(무작위배정을 위해 음성이어야 함);

[0361] · 시험약을 분배하고 무작위배정 숫자를 기록하였음;

[0362] · 환자에게 시험약을 복용하는 방법에 관해 지시하였음;

[0363] · 시험약을 투여하였음 - 주석: 시험약은 모든 공복 혈액 샘플의 수합 후 음식과 함께 경구 복용되었음;

[0364] · 이상반응에 대해 평가하고 이를 기록하였음;

[0365] · 병용 약물(들)을 기록하였음; 그리고

[0366] · 환자에게 지시하였음:

[0367] o 이들 환자에게 다음 방문까지 모든 연구 공급물을 가져올 것;

[0368] o 환자의 다음 방문 아침에 시험약을 복용하지 말 것; 그리고

[0369] o 다음 방문 전 ≥10시간 동안 단식할 것.

[0370] 방문 3(제120일; 약 4개월): 환자는 120±10일째에 방문 3을 위해 연구 사이트에 복귀하였다. 하기 절차를 수행하였다:

[0371] · 신체 검사;

[0372] · 체중을 수득하였음;

[0373] · 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡률 및 체온)를 수득하였음;

[0374] · 하기에 대해 공복 혈액 샘플을 수득하였음:

[0375] o 화학 및 혈액학 검사; 및

[0376] o 지질 프로파일.

[0377] · 미사용 캡슐 카운트에 의해 시험약 순응도를 검토하고; 필요하다면 순응도에 대해 환자와 논의하고 상담함;

[0378] · 투여된 시험약 - 주석: 시험약은 모든 공복 혈액 샘플의 수합 후 음식과 함께 경구 복용되어야 함;

[0379] · 효능 사건을 평가하고 기록하였음;

[0380] · 이상반응을 평가하고 기록하였음;

[0381] · 병용 약물(들)을 기록하였음;

[0382] · 환자에게 지시하였음:

[0383] o 이들 환자에게 다음 방문까지 모든 연구 공급물을 가져올 것;

[0384] o 환자의 다음 방문 아침에 시험약을 복용하지 말 것; 그리고

[0385] o 다음 방문 전 ≥10시간 동안 단식할 것.

[0386] 방문 4, 5, 6, 7, 8, 및 9: 방문 4: 360± 10일째; 방문 5: 720± 10일째; 방문 6: 1080± 10일째; 및 방문 7: 1440± 10일째; 방문 8: 1800± 10일째; 방문 9: 2160± 10일째에, 하기 절차를 수행하였다:

[0387] · 신체 검사;

[0388] · 체중을 수득하였음;

[0389] · 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡률 및 체온)를 수득하였음;

[0390] · 허리 둘레를 측정하였음(방문 5에서만 수합하였음);

[0391] · 12-리드 심전도를 수득하였음;

[0392] · 하기에 대해 공복 혈액 샘플을 수득하였음:

[0393] o 화학 및 혈액학 검사;

[0394] o 지질 프로파일;

[0395] o 바이오마커 검정법(방문 5에서만 수합하였음); 및

[0396] o 아카이브하였음(국제 감사 위원회(IRB: international review board)/독립 윤리 위원회(IEC: independent ethics committee)에 의해 승인된 국가 및 사이트에서 국가 규제에 따라 다름);

[0397] · 미사용 캡슐 카운트에 의해 시험약 순응도를 검토하고; 필요하다면 순응도에 대해 환자와 논의하고 상담하였

음;

[0398] · 투여된 시험약 - 주석: 시험약은 모든 공복 혈액 샘플의 수합 후 음식과 함께 경구 복용되어야 함;

[0399] · 효능 사건을 평가하고 기록하였음;

[0400] · 이상반응을 평가하고 기록하였음;

[0401] · 병용 약물(들)을 기록하였음; 그리고

[0402] · 환자에게 지시하였음:

[0403] o 이들 환자에게 다음 방문까지 모든 연구 공급물을 가져올 것;

[0404] o 환자의 다음 방문 아침에 시험약을 복용하지 말 것; 그리고

[0405] o 다음 방문 전 ≥10시간 동안 단식할 것.

[0406] 추가 방문: 연구 종료일은 2160일째인 것으로 예상되지만, 실제 종료일은 DMC에 의한 연구 종료일의 결정에 따라 달랐고 대략 1612건의 1차 효능 사건이 발생하였을 때였다. 실제 연구 종료일이 예상된 종료일보다 이후인 경우, 추가 방문은 방문 7과 마지막 방문 사이에 계획되었으며, 이때 방문 사이에 최대 360±10일이 있었다. 실제 연구 종료일이 예상된 종료일보다 이른 경우, 더 적은 방문이 발생하였고, 마지막 방문(하기 마지막 방문 - 연구 종료 섹션 참조)은 더 이르게 발생하였다. 추가 방문 시, 동일한 절차를 수행하였다. 추가 방문 횟수에 관계없이, DMC가 연구 종료일에 확립되었던 이후, 하기에서 표제 마지막 방문 - 연구 종료 섹션에서 열거된 바와 같은 절차와 함께 마지막 방문이 존재하였다.

[0407] 마지막 방문 - 연구 종료: 모든 환자는 이들 환자가 무작위배정된 일자에 관계없이, 동일한 시기에(연구 종료일 후 30-일 윈도우 이내에) 연구를 완료하였다. 연구 종료일은 2160일째로 계획되었으나, 실제 종료일은 대략 1612건의 1차 효능 사건이 발생하였던(사건-유도 시험) DMC에 의한 연구 종료일의 결정에 따라 달라졌다. 각각의 환자에 대해, 마지막 방문은 DMC에 의해 결정된 바와 같이 실제 연구 종료일 이후 30일 이내에 발생하였을 수 있다. 그러나, CV 사건에 기초한 효능 평가변수에 대해, 스케쥴링된 실제 연구 종료일까지 발생하고 이를 포함하는 사건만 효능 분석에 포함되었다. 최종 추적관찰 방문은 모든 환자에게 필요하였다. 최종 추적관찰 방문이 연구 종료일 후 30-일 기간(timeframe) 이내에 발생하지 않은 드문 경우에, 환자에게 연락하려는 임의의 시도는 적절한 정보가 수득될 때까지/수득되지 않는 한, 특수한 연락 형식에 기록되었다. 마지막 방문에서, 하기 절차를 수행하였다:

[0408] · 신체 검사;

[0409] · 체중을 수득하였음;

[0410] · 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡률 및 체온)를 수득하였음;

[0411] · 허리 둘레를 측정하였음;

[0412] · 12-리드 심전도를 수득하였음;

[0413] · 하기에 대해 공복 혈액 샘플을 수득하였음:

[0414] o 화학 및 혈액학 검사;

[0415] o 지질 프로파일;

[0416] o 바이오마커 검정법; 및

[0417] o 아카이브하였음(archived)(IRB/IEC에 의해 승인된 국가 및 사이트에서 국가 규제에 따라 다름).

[0418] · 미사용 캡슐 카운트에 의해 시험약 순응도를 결정하였음;

[0419] · 효능 사건을 평가하고 기록하였음;

[0420] · 이상반응을 평가하고 기록하였음; 그리고

[0421] · 병용 약물(들)을 기록하였음.

[0422] 전화를 통한 추적 관찰 접촉: 진료소 담당자는 하기 연구 일수에 전화를 통해 각각의 환자에게 연락하였다: 60

±3일째; 180±5일째; 270±5일째; 450±5일째; 540±5일째; 630±5일째; 810±5일째; 900±5일째; 990±5일째; 1170±5일째; 1260±5일째; 1350±5일째; 1530±5일째; 1620±5일째; 1710±5일째; 1890±5일째; 1980±5일째; 및 2070±5일째.

[0423] 연구의 치료/추적관찰 기간이 예상된 종료일(2160일째)를 경과하여 연장된다면, 추가 추적관찰 전화 통화가 추가 방문±5일 사이에서 3개월마다 이루어졌다. 연구의 치료/추적관찰 기간이 예상된 종료일보다 짧다면, 더 적은 추적관찰 전화 통화가 필요하였다. 모든 시도는 이 기간 내에서 각각의 환자와 대화하기 위해 이루어졌다. 하기 정보가 환자로부터 수합되었다:

[0424] · 가능한 효능 평가변수는 CV 사건과 관련이 있었다. 환자는 식별된 임의의 평가변수 또는 사건을 평가하기 위해 연구 사이트로 복귀하도록 요청받았다;

[0425] · 이상반응;

[0426] · 병용 약물; 및

[0427] · 현주소 및 연락처 정보.

[0428] 환자에게 하기 목록에 대해 상기시켜 주었다:

[0429] · 지정된 투약 스케쥴에 따라 시험약을 음식과 함께 복용할 것;

[0430] · 다음 방문을 위해 연구 센터에 복귀할 때;

[0431] · 다음 방문에 미사용 시험약을 가져올 것;

[0432] · 이들 환자의 다음 방문의 아침에 시험약을 복용하지 말 것; 그리고

[0433] · 다음 방문 전 적어도 10시간 동안 단식할 것.

[0434] 검사실 절차

[0435] 임상 검사실 절차 및 평가: 스크리닝 및 안전성에 대한 모든 임상 검사실 결정은 의뢰자 또는 이의 피지명자의 감독 하에 보증된 임상 검사실에 의해 수행되었다. 가능하고 적절하다면 언제나, 임상 검사실 절차를 위한 샘플을 적어도 10시간 동안의 공복 후 수합하였다. 이 연구의 목적을 위해, 공복은 물(및 임의의 필수 약물)을 제외하고 입으로 아무것도 섭취하지 않는 것으로 정의되었다. 시험자는 모든 검사실 검사 보고서를 검토하고 서명하였다. 스크리닝 시, 배제 기준에 명시된 배제 한계 밖의 검사실 값을 가진 환자는 연구에 등록되지 않았다(상기 값이 시험자에 의해 이상적으로 유의하지 않은 것으로 분류된다면 연구에 고려되었을 것임). 무작위배정 후, 시험자는 검사실 값이 이들의 정상 범위 밖에 있는지 알려주었다. 이러한 경우, 시험자는 임상적으로 적절한 추적관찰 절차를 수행하는 것이 요구되었다.

[0436] 안전성 검사실 검사: 안전성 파라미터는 스크리닝(방문 1 또는 방문 1.1), 무작위배정 방문(방문 2; 0일째), 방문 3(120일째; 약 4개월) 및 마지막 방문을 포함하여 모든 다른 추적관찰 방문의 보증된 임상 검사실에 의해 분석되었다. 안전성 검사실 검사는 하기를 포함하였다:

[0437] · RBC, 헤모글로빈(Hgb), 헤마토크릿(Hct), 백혈구 세포 카운트(WBC), 백혈구 차이를 포함한 완전 혈액 카운트(CBC), 및 혈소판 카운트를 이용한 혈액학; 및

[0438] · 총 단백질, 알부민, 알칼리 포스파타제, 알라닌 아미노전이효소(ALT/SGPT), 아스파테이트 아미노전이효소(AST/SGOT), 총 빌리루빈, 포도당, 칼슘, 전해질(나트륨, 칼륨, 클로라이드), 혈액 우레아 질소(BUN), 혈청 크레아틴, 요산, 크레아틴 키나제 및 HbA1c를 포함한 생화학 패널.

[0439] 각각의 검사실 결과는 검사실-공급 정상 범위에 따라 각각의 방문에서 저(L), 정상(N) 및 고(H)로 분류되었다. 기준선으로부터의 시프트는 각각의 포스트-기준선 방문 및 전체 포스트-기준선 방문에 대해 제시되었다. 검사 파라미터에 대한 다수의 측정이 포스트-기준선 환자-방문에 대해 이용 가능하다면, 가장 극한의 값은 시프트 표에 포함되었다. 기준선으로부터 전체 포스트-기준선 방문으로의 시프트를 위해, 모든 방문(스케쥴되지 않은 측정을 포함)으로부터의 값이 포함되었다. 화학 시프트 표는 공복 지질 파라미터를 포함하였다. 연속적인 지질 값은 효능 분석의 일부로서 제시되었다.

[0440] 공복 지질 프로파일: 공복 지질 패널은 하기를 포함하였다: TG, TC, LDL-C, HDL-C, 비-HDL-C 및 VLDL-C. 모든 방문에서, LDL-C는 프리드왈드 방정식을 사용하여 계산되었다. 방문 1 및 방문 1.1에서, 동일한 방문에서 TG

>400 mg/dL(4.52 mmol/L)라면, 직접적인 LDL-C가 사용되었다. 이들 LDL-C 값은 LDL-C 포함 기준(무작위배정을 위한 LDL-C 정성화 측정)의 평가를 위해, 그리고 LDL-C가 목표에 있지 않을 때 스타틴 요법에서 변화의 평가를 위해 사용되었다. 모든 잔여 방문(방문 2 및 방문 4 제외)에서, LDL-C는 동일한 방문에서 TG >400 mg/dL(4.52 mmol/L)라면 직접 LDL 콜레스테롤에 의해 또는 분취(preparative) 초원심분리에 의해 측정되었다. 또한, TG 수준에 관계없이, 방문 2(0개월째의 추적관찰, 기준선)에서 그리고 방문 4(12개월의 추적관찰)에서, LDL-C는 분취 초원심분리에 의해 측정되었다. 이들 분취 초원심분리 LDL-C 측정은 기준선 대비 변화 백분율의 계산(1년 대 기준선)을 포함하여 통계학적 분석에 사용되었다. 홉킨스(Hopkins) LDL-C는 각각의 방문에 대해 계산되었다.

[0441] 유전자 검사: 공복 혈액 샘플은 의뢰자의 재량으로 향후 유전자 검사를 위해 보관되었다. 이 검사의 특정한 사항은 이후의 일자에 결정되었다. 지역 규제가 유전자 샘플을 수합하거나 국가 밖으로 운송하는 것을 금지할 수 있거나 환자가 동의를 하지 않았을 수 있으므로, 이 샘플은 선택적이었다. 유전자 검사에 대한 연구는 소정의 질환의 치료(들), 예컨대 의약 및 의료 관리를 포함하여 유전자와 소정의 질환 사이의 연결을 찾았다. 혈액 샘플은 정기적인 프로토콜-요구 검사실을 갖춘 연구 센터에서 수합되었다. 유전자 검사용 샘플을 갖는 각각의 환자 튜브는 환자 번호로만 표지되었다. 사이트는 교차-참조를 위해 대상자 식별 코드 명단(Subject Code Identification List)을 유지시켰다. 환자 번호는 임의의 식별 가능한 정보(즉, 환자 이니셜, 생년월일 등)를 함유하지 않았다. 분석되지 않은 샘플은 연구의 종료 후 최대 2년의 기간 동안 의뢰자에 의해 냉동 보관되었으며, 이때 이들 샘플은 파괴되었다. 샘플이 검사된다면, 결과는 환자, 부모, 친척 또는 주치의에게 보고되지 않았고, 환자의 의료 기록에 기록되지 않았다. 이 샘플에 관한 사이트 또는 환자와 추적관찰 연락이 없었다. 대상자는 분석까지 임의의 시기에, 심지어 샘플이 수득되었던 후라도, 유전자 검사에 대해 이들 대상자의 동의를 철회할 수 있었다. 대상자는 이들 대상자가 연구의 유전자 검사 부분에 대한 이들의 동의를 철회하였다는 진술서(writing)에서 사이트를 알려줄 수 있었고, 이는 대상자 차트에서 사이트에 의해 입증될 뿐만 아니라 CRF에서 포착되었다. 검사실에 샘플을 뽑고(pull) 이를 파괴하라고 알려주었다. 잠재적인 유전자 생물검정법이 수행되었을 수 있고, 전장-유전체 연관성 연구(GWAS: genome-wide association study)로서 광범위하거나 단일 유전자-표적 접근법으로서 제한되었을 수 있으며; 잠재적인 표적 유전자는 하기를 인코딩하는 유전자를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다: Apo C3, Apo A5, CETP, LPL, PCSK9, TNFα, TNFβ, ALOX5, COX2, FABP 유전자, 합토글로빈 1 및 합토글로빈 2.

[0442] 바이오마커 검정법: 바이오마커 검정법은 하기를 포함하였다: hsCRP, Apo B 및 hsTnT.

[0443] 추가 검사실 검사: 추가 검사실 검사가 수행되었고 하기를 포함하였다:

[0444] • 소변 임신 검사는 절차 스케쥴에 열거된 바와 같이 소정의 방문에서 가임기 여성에게 투여되었다(표 1). 소변 임신 검사는 판매되는 검사 키트를 이용하는 연구 사이트에서, 또는 보증된 임상 검사실에서 수행되었다;

[0445] • 아카이빙용 공복 혈액 샘플(10 mL). 이 샘플은 국지적인 규제에 의해 허용되는 국가 내 사이트에서, 그리고 IRB 또는 IEC에 의해 승인된 사이트에서만 수합되었다. 아카이빙 샘플로부터의 혈장은 2개의 별개의 동일한 분취물에서 냉동되어 보관되었고, 의뢰자의 재량으로 프로토콜에 기재된 반복 분석을 수행하거나 심혈관 건강과 관련된 다른 검사를 수행하기 위해 사용되었다; 그리고

[0446] • 비제한적으로 하기를 포함하는 잠재적인 비-유전자 생물검정법이 수행되었다: Apo A1, Apo C3, Apo E, NMR 지질 프로파일(입자 크기 및 수), 산화된 LDL, Lp(a), Lp-PLA_2, 혈청 지방산 농도 및 감마-글루타밀트랜스퍼라제(GGT).

[0447] 검사실 결과의 맹검: 시험의 이중-맹검 기간 동안 모든 효능 검사실 결과는, 검정법을 수행하는 검사실 직원을 제외하고는, 연구 사이트에서의 환자, 시험자, 약사 및 기타 보조원, 의뢰자의 직원 및 피지명자, 연구를 관리하고/보조하는 기구(들) 및 판매 회사의 연구 관리자 및 직원에게 맹검이었다(값이 제공되지 않음). 환자 안전성을 보장하기 위해, hsTnT 값이 사이트에 보고되었다.

[0448] 중요한 검사실 값의 플래깅: 임계 검사실 값은 환자에게 가능한 유해를 피하기 위해 의료 중재를 보증하였을 수 있는 값이다. 임계 검사실 값은 연구를 위한 검사실 매뉴얼에 정의되었고, 연구 사이트에 상기 연구 사이트에 제공된 검사실 보고서에서 특수한 주석(플래그(flag))에 의해 임계 검사실 값(임계적 고(critical high) 또는 임계적 저(critical low))의 발생을 알려주었다. 연구의 이중-맹검 기간 동안 효능 평가변수의 일부인 검사실 값이 연구 사이트에 제공되지 않았음에도 불구하고, 사이트는 환자 샘플의 TG 값이 >1000 mg/dL(11.29 mmol/L)(임계적 고 TG 값)인 경우 또는 환자 샘플의 LDL-C 값이 >130 mg/dL(3.37 mmol/L)(임계적 고 LDL-C 값)라면 알려졌다. 이들 임계적 고 값은 7일 이내에 반복 측정(새로운 공복 혈액 샘플)에 의해 확증되었다. >2000

mg/dL(22.58 mmol/L)의 TG 값 또한, 플래그되었으며, 따라서, 적절한 의료 행위는 가능한 한 시험자에 의해 취해질 수 있었다.

[0449] TG 값이 임계적으로 높은 것으로 확증된다면, 환자는 시험약으로부터 중단되었을 수 있으며, 이때 연구에 잔류할 옵션을 갖는다. 시험자는 각각의 환자에 대해 최상의 임상적 판단을 사용하였으며, 이러한 판단은 환자가 시험약으로부터 중단한 후 승인된 TG-강하 약물의 사용을 포함하였다. LDL-C 값이 임계적으로 높은 것으로 확증된다면, 시험자는 하기를 포함한 적절한 의료 행위를 취할 필요가 있었다: 치료적 생활방식 변화(식단 및 신체 활동 포함)를 보강/강화하는 것, 본 스타틴 요법의 용량을 증가시키는 것, 에제티미베를 첨가하는 것, 또는 더 강력한 스타틴을 더 낮은 LDL-C에 처방하는 것. 시험자는 각각의 환자에 대해 최상의 임상적 판단을 사용하였다.

[0450] 의료 절차

[0451] 의료, 수술 및 가족 이력: 가족 이력을 포함한 의료 이력, 및 모든 병 및 알레르기, 발병 일자(일), 현재 질병의 상태, 및 흡연과 알코올 사용에 관한 세부사항은 모든 환자에서 수합되었다.

[0452] 인구 통계: 생년월일, 인종 및 성별을 포함한 인구통계학적 정보는 모든 환자에 대해 수합되었다.

[0453] 활력 징후 및 환자 측정: 활력 징후는 수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡률 및 체온을 포함하였다. 혈압은 표준화된 과정을 사용하여 측정되었다:

[0454] • 환자는 마루 위에 발을 편평하게 하고, 혈압계 커프의 중앙점이 심장 수준에 있도록 측정 팔을 받친 채 ≥5분 동안 앉아 있었다; 그리고

[0455] • 적절한 크기의 커프를 갖는 수은 혈압계 또는 자동 혈압 장치를 상완 동맥에 걸쳐 중심화된 블래더(bladder)와 함께 사용하였다.

[0456] 혈압은 혈압계 상에서 최근거리 2 mmHg 마크에, 또는 자동 장치 상에서 최근거리 정수(whole number)에 기록되었다. 혈압 판독은 1 내지 2분 후에 반복되었고, 제2 판독은 최근거리 2 mmHg 마크에 기록되었다.

[0457] 표 7A에 제시된 기준선 값 범주 및 포스트-기준선 평가변수 값 범주가 측정되고 제시되었다. 잠재적으로 임상적으로 유의한(PCS) 활력 징후 치료-응급 값에 대한 정의는 하기 표 7B에서 정의된다.

[0458] **표 7A. 활력 징후 값 범주**

활력 징후	저	정상	고
수축기 혈압	≤90 mmHg	>90 mmHg 내지 <160 mmHg	≥160 mmHg
이완기 혈압	≤50 mmHg	>50 mmHg 내지 <100 mmHg	≥100 mmHg
맥박	≤50 박동수/분	>50 박동수/분 내지 <90 박동수/분	≥90 박동수/분

[0459] **표 7B. 잠재적으로 임상적으로 유의한 활력 징후 값 정의**

활력 징후	PCS 저	PCS 고
수축기 혈압	≤90 mmHg, 및 ≥20 mmHg 의 저하; ≤90 mmHg; ≥20 mmHg 의 저하	≥160 mmHg, 및 ≥20 mmHg 의 증가; ≥ 160 mmHg; ≥20 mmHg 의 증가
이완기 혈압	≤50 mmHg, 및 ≥10 mmHg 의 저하; ≤50 mmHg; >10 mmHg 의 저하	≥100 mmHg, 및 >10 mmHg 의 증가; ≥100 mmHg; 10 mmHg 의 증가
맥박	≤50 박동수/분, 및 ≥15 박동수/분의 저하; ≤50 박동수/분; ≥15 박동수/분의 저하	≥90 박동수/분, 및 ≥15 박동수/분의 증가; ≥90 박동수/분; ≥15 박동수/분의 증가

[0460] 임의의 포스트-기준선 PCS 활력 징후 값을 갖는 환자의 수(%)는 치료군에 의해 요약되었다. 역치 기준을 만족시키는 환자의 목록이 제공되었다.

[0461] 신체 검사: 신체 검사는 일반적인 외양, 피부, 및 구체적인 두경부, 심장, 폐, 복부, 사지, 및 신경근육 평가의 원문서화를 포함하였다.

[0462] 키, 체중 및 체질량: 키 및 체중을 측정하였다. 체중의 측정은 내의를 입고, 신발은 벗고 방광은 비운 채로 환자에서 수행되었다.

[0463] 허리 둘레: 허리 둘레는 줄자로 하기와 같이 측정하였다: 엉덩이뼈의 상부(top)에서 시작한 다음, 줄자를 - 배꼽 높이에서 - 빙 두른다. 줄자가 꼭 맞도록 하되, 피부를 압박하지 않고, 이를 마루와 평행이 되게 한다. 환자는 허리 둘레를 측정하는 동안 환자의 숨을 참지 않았어야 한다.

[0464] 12-리드 심전도 (ECG): ECG(표준 12-리드)를 매년 수득하였다. 진료소 담당자는 각각의 방문에서 동일한 장비를 사용하여 환자의 ECG를 수행하기 위해 모든 시도를 하였다. ECG는 침묵 MI의 검출을 위해 사이트에 의해 검토되었다. 침묵 MI는 사건 심사를 위해 보내졌다. 모든 포스트-무작위배정 ECG(프로토콜-명시된 것 및 기타)는 침묵 MI의 평가를 위해 CEC로 보내졌다. 12-리드 ECG 파라미터는 심박수(bpm), PR 간격(msec), QRS 간격(msec), QT 간격(msec) 및 QTc 간격(msec)을 포함하였으며, 이들이 측정되었고, 전체 해석 및 침묵 MI(예/아니오)는 스크리닝(방문 1), 무작위배정 방문(방문 2; 0일째) 및 연구의 마지막 방문을 포함한 모든 다른 추적관찰 방문에서 모든 환자에 대해 요약되었다.

[0465] 임의의 시기에 치료-응급 PCS 높은 값은 기준선에서 정의된 PCS 값 이하의 값으로부터 임의의 포스트-기준선 측정에서의 PCS 높은 값으로의 변화로서 정의되었다. 임의의 시기에 치료-응급 PCS 낮은 값은 기준선에서 더 낮은 PCS 값 이상의 값으로부터 임의의 포스트-기준선 측정에서의 PCS 낮은 값으로의 변화로서 정의되었다. 표 8은 PCS ECG 값을 제공한다.

표 8. 잠재적으로 임상적으로 유의한 ECG 값 정의

[0466]

ECG 파라미터	PCS 저	PCS 고
PR 간격	<120 msec	>120 msec, 및 기준선으로부터 >20 msec 의 증가
QRS 간격	N/A	>110 msec
QTc	N/A	>500 msec

[0467] 포스트-기준선 PCS ECG 값을 갖는 환자의 수(%)는 치료군에 의해 제시되었다. ECG 값에서 잠재적으로 임상적으로 유의한 변화를 갖는 대상자의 목록이 포함되었다.

[0468] 치료 및 절차

[0469] 치료 요법, 투약 및 기간: 적격인 연구 환자는 0일째에 2개 치료군 중 하나에 무작위로 지정되었다. 각각의 군의 환자는 표 9에 따른 무작위배정의 개별 일자 및 전체 연구 중단 일자에 따라 최대 6.5년 동안 4 g/일 AMR101 또는 위약을 받았다. 시험약의 일일 용량은 하루에 2회 복용되는 2개 캡슐로서 복용되는 하루에 4개 캡슐이었다(2개 캡슐이 매일 2회 주어졌음).

표 9. 치료 기간 동안 투약 스케쥴

[0470]

치료군	일일 용량	1 일 당 캡슐의 갯수
1	4 g	1000 mg AMR101 의 4 개 캡슐
2	위약	매칭 위약의 4 개 캡슐

[0471] 환자는 시험약을 음식과 함께(즉, 환자의 아침 및 저녁 식사와 함께 또는 식사 종료 시에) 복용하도록 지시를 받았다. 환자가 연구 방문에 대해 스케쥴이 있는 날에는, 일일 용량의 시험약은 모든 공복 혈액 샘플의 수합 후 사이트에 의해 제공된 참여기관 담당자에 의해 음식과 함께 투여되었다. 이 연구의 목적을 위해, 공복은 물(및 임의의 필수 약물)을 제외하고 적어도 10시간 동안 입으로 아무것도 섭취하지 않는 것으로 정의되었다. 치료 지정

[0472] 식별 번호: 독특한 환자 식별 번호(환자 번호)는 각각의 사이트에서 각각의 환자에 대해 확립되었다. 환자 번호는 연구 전체에 걸쳐 환자를 식별하는 데 사용되었고, 모든 입증에 투입되었다. 환자가 치료를 받기에 적격이지 않다면, 또는 환자가 연구로부터 중단된다면, 환자 번호는 다른 환자에 재지정될 수 없었다. 환자 번호는 환자를 무작위배정 스케쥴에 따라 2개 치료군 중 하나에 지정하는 데 사용되었다.

[0473] 약물 무작위배정: 모든 포함 기준을 만족시키고 배제 기준 중 어느 것도 만족시키지 않은 유자격의 환자만 무작위배정되었고, 방문 2(0일째)에서 시작하는 시험약을 받았다. 적격인 환자는 2개 치료군 중 하나로 무작위로 지정되었다. 무작위배정은 CV 위험도 범주, 에제티미베의 사용에 의해 그리고 지리학적 지역(서구화됨, 동유럽 및

아시아 태평양 국가)에 의해 계층화되었다. 무작위배정 환자 중 대략 70%가 확립된 CVD를 갖는 환자를 포함하는 CV 위험도 범주 1에 있었고, 무작위배정 환자 중 대략 30%가 당뇨병, 및 적어도 하나의 추가 위험도 인자를 갖지만 확립된 CVD가 없는 환자를 포함하는 CV 위험도 범주 2에 있었다. CV 위험도 범주의 환자의 등록은 해당 위험도 범주에서 계획된 환자 수에 도달한 경우 중단되었다.

[0474] 응급 상황 비맹검: 응급 시, 환자의 치료 지정에 대한 지식이 환자의 임상적 관리 또는 복지에 필수적인 경우, 시험자는 비맹검에 대해 환자의 치료 지정을 요청할 수 있었다. 환자의 개별 치료 지정을 비맹검하기 전에, 시험자는 이상반응과 시험약의 투여의 관계를 평가하였다(예 또는 아니오). 맹검이 임의의 원인으로 와해된다면, 시험자는 적절한 사례 보고 형식(CRF: Case Report Form) 및 원문서에 맹검을 와해시킨 일자 및 원인을 기록하였다.

[0475] 순응도 조절: 명확한 사용 금지 사유가 발생하지 않는 한, 환자는 시험 기간 동안 시험약을 이용한 이들 환자의 치료 요법에 충실하도록 강하게 권고받았다. 요법의 임의의 중지는 가능하다면, 단기간이었고(예를 들어, <4주), 그리고 임상적으로 지시된 원인, 예컨대 이상반응에 대해서만 그러하였다. 중단(discontinuation)은 가능한 한 비(非)권고되었다. 임의의 중단은 부득이한 임상적 원인에 기초하였다. 모든 환자에 대해, 시험약 치료 요법에 대한 순응도의 평가는 각각의 스케쥴화된 방문에서 수득되었다. 시험약은 연구에 필요한 양을 초과하는 양으로 분배되었다. 환자는 다음 방문에서 모든 미사용 시험약을 반환하도록 지시를 받았다. 시험약 요법에 대한 순응도는 미사용 캡슐을 카운트함으로써 각각의 방문에서 평가되었다. 불일치는 평가되었고, 순응도를 평가하기 위해 각각의 환자와 논의되었다. 순응도가 충족되지 않는다면, 환자는 투약 요법에 대한 순응도의 중요도에 대해 상담하였다. 연구 종료 시, 최종 시험약 순응도는 미사용 캡슐 카운트에 의해 결정되었다.

[0476] 연구 제약

[0477] 치료/추적관찰 기간 동안 병용 약물: 연구 기간 동안 투여된 임의의 약물은 병용 약물 CRF 상에서 입증되었다. 환자는 스크리닝 전 90일 이내에 임의의 조사 작용제를 복용하지 않았다. 환자는 이 연구에 참여하는 동안 임의의 다른 조사 약물 시험에 참여할 수 없었다. 하기 관련된 비-시험약, 비-스타틴, 지질-변경 약물 및 보조제, 및 식품은 ODIS 환자에서 부득이한 의학적 원인을 제외하고는, 연구 동안(방문 1로부터 마지막 방문-연구 종료 후까지) 금지되었다:

[0478] · 니아신 >200 mg/일;

[0479] · 피브레이트;

[0480] · 처방 오메가-3 지방산 약물;

[0481] · 오메가-3 지방산을 함유하는 식단 보충제(예를 들어, 아마씨, 어류, 크릴 또는 해조 오일);

[0482] · 담즙산 격리제;

[0483] · PCSK9 저해제;

[0484] · 사이클로포스파미드; 및

[0485] · 전신성 레티노이드.

[0486] 임의의 이들 생성물이 연구의 치료/추적관찰 기간 동안 사용된다면, 이는 ODIS 환자에서 부득이한 의학적 원인으로 존재하였고, 병용 약물 CRF에서 입증되었다. ODIS 환자가 시험약을 재시작하기로 동의한다면, 배제된 약물의 사용은 중단되었다. 오메가-3 지방산이 풍부한 식품은 연구 기간 동안 방문 1 후에 강하게 낙담되었다(네덜란드 또는 캐나다에서만 적용되지 않았다. 따라서, 네덜란드 및 캐나다의 모든 센터는 이 요청을 무시하였음). 하기 생성물이 허용되었다: 스타틴, 에제티미베, 및 약초 생성물, 및 오메가-3 지방산을 함유하지 않는 식단 보충제.

[0487] 스타틴:

[0488] · 이상반응 또는 효능의 결여(LOE)때문에 변하는 것이 의학적으로 필요하다고 여겨지지 않는 한, 동일한 용량의 동일한 스타틴은 연구 종료 시까지 계속되었다. LOE가 결정 인자라면, 에제티미베는 본 용량에 첨가되는 것이 바람직하였다;

[0489] · 브랜드명 스타틴과 동일한 스타틴의 일반 버전 사이의 스위칭은 연구 동안 임의의 시기에 허용되었다;

[0490] · 스타틴은 에제티미베와 함께 또는 없이 투여되었다;

[0491] · FDA 권고에 기초하여, 심바스타틴 80 mg은 12개월 이상 동안 이 용량을 복용해 왔고 임의의 근육 독성을 경험하지 않았던 환자에서만 사용되었다. (참조문헌: FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm); 및

[0492] · 연구의 치료/추적관찰 기간 동안 스타틴의 유형 또는 스타틴 용량의 변화는 부득이한 의학적 원인에서만 수행되었고, CRF에서 입증되었다. 연구 전체에 걸쳐 스타틴 요법을 유지시키는 것은 중요하였고, 스타틴 사용을 중단하는 것이 의학적으로 부득이하게 된 드문 상황에서, 환자는 연구에서 그리고 의료용 모니터로부터 승인을 받은 시험약 상에서 머물러 있을 수 있었다. 이러한 조건 하에, 스타틴 요법의 재개는 의학적으로 적절한 경우/적절하다면 시도되었다.

[0493] · LDL-C 수준이 연구(초기 측정 및 적어도 1주 후에 제2 결정에 의해 확증되었음) 동안 130 mg/dL(3.37 mmol/L)를 초과한다면, 시험자는 본 스타틴 요법의 용량을 증가시키거나 에제티미베를 더 낮은 LDL-C에 첨가하였다. 시험자는 각각의 환자에 대해 최상의 임상적 판단을 사용하였다.

[0494] LDL-C 구제: LDL-C 수준이 연구(초기 측정 및 적어도 1주 후에 제2 결정에 의해 확증되었음) 동안 130 mg/dL(3.37 mmol/L)를 초과한다면, 시험자는 본 스타틴 요법의 용량을 증가시키거나 에제티미베를 더 낮은 LDL-C에 첨가하였다. 시험자는 각각의 환자에 대해 최상의 임상적 판단을 사용하였다.

[0495] 에틸-EPA와 경구 피임약 사이에서의 잠재적인 상호작용에 관해 어떠한 데이터도 이용 가능하지 않았다. 에틸-EPA를 포함하여 오메가-3 지방산이 경구 피임약의 효능을 저하시킬 것임을 제안하는 어떠한 보고도 없었다.

[0496] 스크리닝 전 ≥28일 동안 안정한 용량에 있지 않다면 배제되는 약물은 의학적으로 보증된다면 포스트-무작위배정을 개시할 수 있었다(즉, 타목시펜, 에스트로겐, 프로게스틴, 갑상선 호르몬 요법, 전신 코티코스테로이드 및 HIV-프로테아제 저해제).

[0497] 환자 제약: 스크리닝 방문에서 시작하여, 모든 환자는 과도한 알코올 소비를 삼가며, 의사가 권고한 식단을 따르고 이를 연구 기간 동안 유지할 것을 지시받았다. 과도한 알코올 소비는 평균적으로 하루에 2 단위의 알코올 또는 임의의 1시간 이내에 남성의 경우 5 단위 이상의 음주 또는 여성의 경우 4 단위 이상의 음주(간헐적 과음 또는 폭음)이다. 알코올 단위는 12-온스(350 mL) 맥주, 5-온스(150 mL) 와인 또는 1.5-온스(45 mL)의 80-프루프 음주용 알코올로서 정의된다.

[0498] 조사 생성물

[0499] 임상 시험 재료: 하기 임상 물질은 의뢰자에 의해 공급되었다:

[0500] · AMR101 1000 mg 캡슐

[0501] · 위약 캡슐(AMR 101 1 g 캡슐을 매칭하기 위해)

[0502] 의뢰자는 충분한 양의 AMR101 1000 mg 캡슐 및 위약 캡슐을 공급하여, 연구의 완료를 가능하게 하였다. 공급된 약물의 로트 번호(lot number)는 최종 연구 보고서에 기록되었다. 기록은 모든 약물 공급의 영수증 및 조제(dispensation)를 나타내도록 유지되었다. 연구 결론 시, 임의의 미사용 시험약은 파괴되었다.

[0503] 약학적 제형: AMR101 1000 mg 및 위약 캡슐(파라핀)은 액체-충전된 길쭉한 젤라틴 캡슐에 제공되었다. 각각의 캡슐은 투명한 액체(무색 내지 담황색)로 충전되었다. 캡슐은 길이가 대략 25.5 mm이고 직경이 대략 9.5 mm이었다.

[0504] 표지화 및 포장: 시험약은 고밀도 폴리에틸렌 병에 포장되었다. 표지화 및 포장은 GMP 가이드라인 및 모든 적용 가능한 국가-특이적 요건에 따라 수행되었다. 병은 무작위배정 스케쥴에 기초하여 각각의 환자에 대해 넘버링되었다. 연구에 대해 IWR 또는 의뢰자의 피지명자(IWR 시스템이 사용되지 않는다면)에 의해 지정된 환자 무작위배정 숫자는 병 위의 숫자에 상응한다. 각각의 환자의 병 숫자는 연구를 위한 전자 데이터 캡처(EDC) 시스템에 기록되었다.

[0505] 분배 절차 및 보관 조건

[0506] 분배 절차: 방문 2(0일째)에서, 환자는 무작위배정 스케쥴에 의해 결정된 이들 환자의 치료군에 따라 시험약을

지정받았다. 일단 치료군에 지정되면, 환자는 시험약 공급을 받았다. 각각의 방문에서, 환자는 이들에게 이전에 분배된 미사용 약물 공급을 가져왔다. 각각의 환자에게 지정된 약물 공급으로부터, 참여기관 담당자는 환자가 연구 사이트에 있는 동안 약물을 투여하였다. 시험자 또는 피지명자는, 시험약의 임의의 스케쥴에 없던 대체가 필요한 경우 IWR 시스템 또는 연구의 의뢰자의 피지명자(IWR 시스템이 사용되지 않는다면)와 연락하였다. 치료 기간의 마지막 방문 동안, 환자는 미사용 약물 공급을 참여기관 담당자에게 가져와서, 최종 시험약 순응도를 미사용 캡슐 카운트에 의해 계산하였다.

[0507] 보관 조건: 연구 사이트에서, 시험약은 실온, 68°F 내지 77°F(20℃ 내지 25℃)에서 보관되었다. 보관 온도는 59°F(15℃)보다 낮거나 86°F(30℃)보다 높아지지 않았고, 약물은 원래의 패키지에서 보관되었다. 시험약은 약물을 분배하는 시험자에 의해 권한을 부여받은 개체에게만 접근 가능한 약국 또는 잠겨지고 안전한(secure) 보관 설비에서 보관되었다. 시험자 또는 피지명자는 정확한 분배 기록을 유지하였다. 연구 결론 시, 연구 참여기관 담당자는 모든 사용 및 미사용 시험약을 계수하였다. 임의의 미사용 시험약은 파괴되었다. 시험자는 시험약을 연구에 참여하는 환자를 제외하고는 임의의 환자에게 배분하지 않는 데 동의하였다.

[0508] 효능 평가

[0509] 변수의 사양 및 절차: 1차 평가변수 및 대부분의 2차 및 3차 평가변수는 CVD 및 사망률과 관련된 임상적 사건에 기초하였다. 무작위배정과 연구 종료일(포함) 사이에서 발생하는 모든 사건은 기록되었다. 심사된 사건만 최종 분석에 포함되었다.

[0510] 1차 효능 평가 평가변수: 1차 효능 평가변수는 무작위배정으로부터 하기 임상 사건의 복합의 제1 발생까지의 시간이었다: CV 사망; 비치명적 MI(침묵 MI 포함; ECG를 침묵 MI의 검출을 위해 매년 수행하였음); 비치명적 뇌졸중; 관상동맥 혈관재개통; 및 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증. 연구의 추적관찰 기간 동안 임의의 이들 주요 혈관 이상반응의 제1 발생은 발생빈도에 포함되었다.

[0511] 2차 효능 평가변수: 핵심 2차 효능 평가변수는 무작위배정으로부터 CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함) 또는 비치명적 뇌졸중의 복합의 제1 발생까지의 시간이었다. 다른 2차 효능 평가변수는 하기와 같이 무작위배정으로부터 개별적인 또는 복합 평가변수의 제1 발생까지의 시간이었다(열거된 순서대로 검사됨):

[0512] · CV 사망 또는 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함)의 복합;

[0513] · 치명적 또는 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함);

[0514] · 응급 또는 긴급 분류의 복합으로서 표시되는 비-선택적 관상동맥 혈관재개통;

[0515] · CV 사망;

[0516] · 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증;

[0517] · 치명적 및 비치명적 뇌졸중;

[0518] · 총 사망률, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함) 또는 비치명적 뇌졸중의 복합; 및/또는

[0519] · 총 사망률.

[0520] 단일 사건을 카운트하는 2차 평가변수에 대해, 무작위배정으로부터 이러한 유형의 사건의 제1 발생까지의 시간은 각각의 환자에 대해 카운트되었다. 2가지 이상의 유형의 사건의 복합인 2차 효능 평가변수에 대해, 무작위배정으로부터 복합에 포함된 임의의 사건 유형의 제1 발생까지의 시간은 각각의 환자에 대해 카운트되었다.

[0521] 3차 효능 평가변수: 하기 3차 평가변수는 효능 및 안전성 분석을 보조하는 것으로 평가되었다. 적용 가능하고 다르게 명시되지 않는 한, 평가변수 분석은 무작위배정으로부터 하기와 같은 개별적인 또는 복합 평가변수의 제1 발생까지의 시간으로서 수행되었다:

[0522] · 무작위배정으로부터 CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 또는 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증으로서 정의되는 제1 및 모든 재발성 주요 CV 사건의 발생까지의 시간으로서 정의되는 총 CV 사건 분석;

[0523] · 기준선에서 진성 당뇨병 환자의 하위세트에서 1차 복합 평가변수;

[0524] · 모든 여성 및 아시아계, 히스패닉계 또는 라틴계 남성의 경우 ≥ 35 인치(88 cm) 및 모든 기타 남성의 경우 ≥ 40 인치(102 cm)에서 구체적으로 설정된 허리 둘레 컷 포인트(cut point)와 함께 기준선에서 대사 증후군 환자의 하위세트에서의 1차 복합 평가변수;

[0525] · 기준선(100 내지 125 mg/dL의 방문 2 FBG)에서 약화된 포도당 대사를 갖는 환자의 하위세트에서의 1차 복합 평가변수;

[0526] · 기준선(100 내지 125 mg/dL의 방문 2 FBG)에서 약화된 포도당 대사를 갖는 환자의 하위세트에서의 핵심 2차 복합 평가변수;

[0527] · CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비치명적 뇌졸중, ≥ 24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥, 또는 심장 마비의 복합;

[0528] · CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비-선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 분류로서 정의됨), 또는 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증의 복합;

[0529] · CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비-선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 분류로서 정의됨), 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증, 비치명적 뇌졸중, 또는 중재, 예컨대 혈관성형술, 바이패스 수술 또는 동맥류 수복을 요하는 PVD의 복합;

[0530] · CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비-선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 분류로서 정의됨), 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증, 중재를 요하는 PVD, 또는 ≥ 24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥의 복합;

[0531] · 새로운 CHF;

[0532] · 입원의 1차 원인으로서 새로운 CHF;

[0533] · 일과성 허혈 발작(TIA);

[0534] · PVD에 대한 절단;

[0535] · 경동맥 혈관재개통;

[0536] · 응급, 긴급, 선택적 또는 구제의 복합으로서 정의되는 모든 관상동맥 혈관재개통;

[0537] · 응급 관상동맥 혈관재개통;

[0538] · 긴급 관상동맥 혈관재개통;

[0539] · 선택적 관상동맥 혈관재개통;

[0540] · 구제 관상동맥 혈관재개통;

[0541] · ≥ 24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥;

[0542] · 심장 마비;

[0543] · 허혈성 뇌졸중;

[0544] · 출혈성 뇌졸중;

[0545] · 기준선 이전에 뇌졸중 이력을 갖는 환자의 하위세트에서의 치명적 또는 비치명적 뇌졸중;

[0546] · 치료/추적관찰 기간 동안 새로 진단된 2형 당뇨병으로서 정의되는 새로운 발병 당뇨병;

[0547] · 치료/추적관찰 기간 동안 새로 진단된 ≥ 140 mmHg 수축기 또는 ≥90 mmHg 이완기 혈압으로서 정의되는 새로운 발병 고혈압;

[0548] · 공복 TG, TC, LDL-C, HDL-C, 비-HDL-C, VLDL-C, apo B, hsCRP(hsCRP 및 log[hsCRP]), hsTnT, 및 RLP-C(표준 지질 패널, RLP-C = TC - HDL-C - LDL-C [Varbo 2014]로부터 추정됨), (ITT 추정치에 기초함):

[0549] o 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수 내에서 기준선 바이오마커 값과 치료 효과 사이의 관계의 평가;

[0550] o 각각의 마커에 대한 AMR101의 효과의 평가; 및

[0551] o 공변량으로서 포스트-기준선 바이오마커 값(예를 들어, 4개월에서 또는 1년에서)을 포함함으로써 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수 내에서 포스트-기준선 바이오마커 값과 치료 효과 사이의 관계의 평가.

[0552] · 체중 변화; 및

[0553] · 허리 둘레 변화.

[0554] 적용 가능하고 다르게 명시되지 않는 한, 단일 사건으로서 카운트되는 3차 평가변수에 대해, 무작위배정으로부터 이러한 유형의 사건의 제1 발생까지의 시간은 각각의 환자에서 카운트되었다. 유사하게는, 적용 가능하고 다르게 명시되지 않는 한, 2가지 이상의 유형의 사건의 복합인 3차 평가변수에 대해, 무작위배정으로부터 상기 복합에 포함된 임의의 유형의 사건의 제1 발생까지의 시간은 각각의 환자에서 카운트되었다.

[0555] 1차 효능 평가변수에 대한 다른 민감도, 보조적 및 탐색적 분석, 즉, 약물의 영구적 중단 후 0일 내지 30-일 이하까지의 1차 사건 발병을 포함하는 치료-중 분석이 수행되었다.

[0556] 임상 평가변수 위원회에 의해 양성으로 심사된 하기 임상 사건은 ITT 치료-의향(ITT: intent-to-treat) 집단에 대해 3차 평가변수로서 분석되었다:

[0557] · 총 사망률의 조성, 또는 울혈성 심부전(CHF);

[0558] · CV 사망, 또는 새로운 CHF의 복합;

[0559] · 돌연 심장사;

[0560] · 말초 동맥 질환(PAD); 및

[0561] · 심방 세동, 또는 심방 조동.

[0562] 상기 3차 평가변수는 1차 평가변수와 유사하게 분석되었다.

[0563] 또한, 하기는 ITT 집단에 대한 3차 평가변수로서 분석되었다:

[0564] · 치료-중 고 민감도 C-사건성 단백질(hsCRP)과 1차 핵심 2차 평가변수 사이의 관계; 및

[0565] · 치료-중 혈청 에이코사펜타엔산(EPA)과 1차 및 핵심 2차 평가변수 사이의 관계.

[0566] 치료-중 hsCRP와 1차 및 핵심 2차 평가변수 사이의 관계를 평가하기 위해, 하위군 분석은 기준선에서 그리고 2년째에 2 mg/dL 이상 또는 미만의 값에 따라 군분류된(grouped) 환자에 대한 ITT 집단에 대해서 수행된 바와 같이 수행되었다. 치료-중 혈청 EPA와 1차 및 핵심 2차 평가변수 사이의 관계를 평가하기 위해, 카플란-마이어(KM) 곡선은 1년째에 이들의 값에 기초한 삼분위로 군분류된 AMR101-치료 환자에 대해 생성되었고, 위약-치료 환자와 비교되었다.

[0567] 안전성 평가

[0568] 변수의 사양 및 절차: 안전성 평가는 표 1의 연구 절차에 따라 이상반응, 임상 검사실 측정(화학, 혈액학), 12-리드 ECG, 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 호흡률 및 체온), 체중, 허리 둘레 및 신체 검사를 포함하였다. 완전 의학적, 수술적 및 가족 이력은 방문 1에서 완료되었다. 모든 검사실 검사 결과는 이들의 임상적 유의성에 따라 시험자에 의해 평가되었다. 신체 검사 시 임의의 관찰 또는 시험자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 여겨지는 검사실 값은 이상반응으로 여겨졌다.

[0569] 이상반응: 이상반응은 조사 하의 약물과 인과 관계를 필수적으로 갖지 않는 임의의 뜻밖의 의학적 발생으로서 정의된다. 따라서, 이상반응은 조사 약물 생성물과 관련이 있거나 없든지 간에, 조사 약물 생성물의 사용과 일시적으로 연관된 임의의 바람직하지 않은 및/또는 의도치 않은 징후(비정상적인 검사실 발견을 포함함), 증상 또는 질환일 수 있다. 관찰된 또는 자발적 문제점, 불평 또는 증상을 포함한 모든 이상반응은 적절한 CRF 상에 기록되었다. 각각의 이상반응은 기간, 강도, 및 시험약 또는 다른 인자와의 인과 관계에 대해 평가되었다.

[0570] 임상 검사실 검사 변수를 포함한 이상반응은 연구 참여가 완료될 때까지 정보에 입각한 동의 시로부터 모니터링되었다. 환자는 이들 환자가 경험한 임의의 이상반응을 시험자에게 보고할 것을 지시받았다. 방문 2로 시작하여, 시험자는 각각의 방문에서 이상반응에 대해 평가하였고, 상기 사건을 적절한 이상반응 CRF 상에 기록하였다.

[0571] 가능하다면 언제나, 개별적인 연관된 징후 및 증상보다는 특이적인 질환 또는 증후군은 시험자에 의해 식별되고 CRF 상에 기록되었다. 그러나, 관찰된 또는 보고된 징후 또는 증상이 시험자에 의해 특이적인 질환 또는 증후군의 구성요소인 것으로 여겨지지 않는다면, 이는 CRF 상에서 별개의 이상반응으로서 기록되었다.

[0572] 환자가 악화하지 않은 기준선에서 스크리닝되거나 존재하는 경우 존재한 임의의 의학적 질병은 이상반응으로서 보고되었다. 그러나, 기준선에 존재하고 연구 동안 임의의 시기에 중증도 또는 심각성에서 변화한 의학적 질병 또는 징후 또는 증상은 이상반응으로서 보고되었다.

[0573] 연구 동안 검출되거나 기준선에서 존재하고 유의하게 악화된 임상적으로 유의한 비정상적인 검사실 발견 또는 다른 비정상적인 평가는 이상반응 또는 SAE로서 보고되었다. 시험자는 비정상적인 검사실 발견 또는 다른 비정상적인 평가가 임상적으로 유의한지 결정하는 데 있어서 그 자신의 의학적 및 과학적 판단을 훈련하였다.

[0574] 시험자는 각각의 이상반응의 중증도(강도)를 경증, 중등도, 또는 중증으로 채점하였고, 각각의 이상반응을 예(Yes) 또는 아니오(No)의 범주를 사용하여 시험약과 이 이상반응의 잠재적인 관계로서 범주화하였다. 중증도는 하기와 같이 정의되었다:

[0575] · 경증 - 통상적으로 자연상에서 일시적이고 일반적으로 정상적인 활동을 방해하지 사건.

[0576] · 중등도 - 정상적인 활동을 방해하기에 충분히 불편을 주는 사건.

[0577] · 중증 - 일을 하거나 통상적인 활동을 하는 것의 무능력 또는 일을 하거나 정상적인 일상 활동(daily activity)을 수행하는 것의 무능력과 함께 무능화(incapacitating) 사건.

[0578] 인과 관계 평가: 이상반응과 시험약의 투여와의 관계는 하기 정의에 따라 평가되었다:

[0579] · 아니오(무관함, 관련이 없음, 무관) - 시험약의 투여와 이상반응의 발생 또는 악화 사이의 시간 경과는 인과 관계를 배제하고, 다른 원인(병용 약물, 요법, 합병증 등)이 의심된다.

[0580] · 예(관련이 있음, 추정컨대 관련이 있음, 관련이 있을 수 있음) - 시험약의 투여와 이상반응의 발생 또는 악화 사이의 시간 경과는 인과 관계와 일관되고, 다른 원인(병용 약물, 요법, 합병증 등)이 식별될 수 있다.

[0581] 하기 인자가 또한, 고려되었다:

[0582] · 시험약 투여로부터의 시간적 순서;

[0583] · 시험약이 주어진 후 발생한 사건. 사건까지 시험약 노출로부터의 시간 길이는 사건의 임상적 맥락에서 평가되었다;

[0584] · 기저, 병용, 병발(intercurrent) 질환;

[0585] · 각각의 보고서는 자연사(natural history), 및 치료되고 있는 질환 또는 환자가 가졌을 수 있는 임의의 다른 질환의 경과의 맥락에서 평가되었다;

[0586] · 병용 약물;

[0587] · 환자가 복용하고 있던 다른 약물 또는 환자가 받았던 치료는 이들 중 임의의 것이 문제의 사건을 야기하였을 것인지 결정하기 위해 조사되었다;

[0588] · 이러한 클래스의 시험약에 대한 기지의 사건;

[0589] · 임상적 및/또는 전임상적 데이터는 특정 사건이 클래스 효과인 가능성이 있는지 나타내었을 수 있다;

[0590] · 신체적 및/또는 정신적 스트레스에의 노출;

[0591] · 스트레스에의 노출은 환자에서 유해 변화를 유도하고 사건에 대한 논리적이고 더 양호한 설명을 제공할 것이다;

[0592] · 시험약의 약리학 및 약물동력학; 및

[0593] · 시험약의 기지의 약리학적 특성(흡수, 분포, 대사 및 배출)은 고려되었다.

[0594] 예상치 못한 이상반응: 예상치 못한 이상반응은, 이전에 보고되지 않았거나 성질, 심각성, 중증도 또는 결과가 현재 시험자의 브로셔와 일관되지 않는 이상반응이다.

[0595] 중증 이상반응: 중증 이상반응(SAE)은 임의의 하기 기준을 만족시키는 이상반응으로서 정의된다:

[0596] · 사망을 초래함;

[0597] · 생명-위협적이다 - "중증"의 정의에서 용어 "생명-위협"은 환자가 사건의 시기에 사망 위험도에 있었던 사건을 지칭한다. 이는 보다 중증이라면, 가설에 의해 사망을 야기하였을 사건을 지칭하지 않는다;

[0598] · 입원 또는 기존의 입원의 연장을 요한다. 일반적으로, 기준선으로부터 악화하지 않은 기존의 질병(들)의 치료를 위한 입원은 이상반응으로 여겨지지 않았고, SAE로 보고되지 않았다;

[0599] · 장애/불능을 초래한다;

[0600] · 선천적 이형/선천적 결손증이다; 그리고

[0601] · 중요한 의학적 사건이다. 사망을 초래하지 않거나, 생명 위협적이거나 입원을 요할 수 있는 중요한 의학적 사건은 적절한 의학적 판단에 기초하여 이들 사건이 환자를 위태롭게 했을 수 있고 상기 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해 의학적 또는 수술적 중재를 필요로 했을 수 있는 경우, SAE인 것으로 여겨졌다. 이러한 의학적 사건의 예는 환자 입원을 요하지 않은 응급실에서의 또는 가정에서의 집중 치료를 요하는 알레르기성 기관지경련, 혈액병(blood dyscrasia) 또는 경련, 또는 약물 의존도의 발달을 포함하였다.

[0602] 이러한 연구의 디자인에 의해, 평가변수 사건인 SAE는 평가변수 결정에 대해서만 기록되었고, SAE로서 포착되지 않았다. 의도는, IRB가 이들이 보고됨을 요구하지 않는 한, 평가변수 사건이 SAE로서 IRB에 보고되었다는 것이었다. 시험자는 이들의 기관/이 계획의 IRB를 구체적으로 알려 주었고, 평가변수 사건이 보고되는 것을 이들이 원하거나 원하지 않는지 확증시킨다. US FDA와의 동의에 의해, 이들 평가변수는 또한, US FDA에게 SAE로서 보고되지 않았으며; 그보다는 이들은 평가변수 사건으로서 보고되었다. 심사 후에 상기 사건이 사건에 대한 기준을 만족시키지 않는 것으로 결정된다면, 이 사건은 0일째인 해당 날부터 시작하는 SAE로서 평가되었다.

[0603] 특별한 관심의 이상반응: 출혈-관련 이상반응, 포도당 대조군(공복 혈액 포도당 및 HbA1c), 및 간 장애의 지표(예를 들어, ALT 또는 AST 증가 >3 X ULN, ≥2 X ULN의 총 빌리루빈 증가)는 치료군 사이에서 별개로 요약되고 비교되었다.

[0604] 중증 이상반응 보고서 - 시험자에 대한 절차

[0605] 초기 보고서: 정보에 입각한 동의 시기로부터 시험약의 마지막 투여 후 28일까지 발생하는 모든 SAE는 발생을 알게 된 지 24시간 이내에 의뢰자 또는 피지명자에게 보고되었다(이는 임의의 상기 언급된 중증 기준을 만족시키는 임의의 이상반응을 지칭함). 시험자가 28-일 추적관찰 기간 후에 발생하는 시험약과 관련된 것으로 여긴 SAE 또한, 의뢰자 또는 피지명자에게 보고되었다. 시험자는 국지적 요건에 따라 기관 감사 위원회(IRB) 또는 독립 윤리 위원회(IEC)에게 SAE 보고서를 제출할 것을 요청받았다. 동일한 조사 의약 생성물(IMP)을 사용한 연구에 관여하는 모든 시험자는 필요하다면 이들의 국지적 IRB에게 이후 제출(onward submission)을 위해 임의의 의심되는 예상치 못한 중증 유해 사건(SUSAR) 보고서를 받았다. 시험자에게 보내진 모든 보고서는 맹검이었다. 또한, 규제 당국은 구체적인 규제 관할 규정 및 법률의 요건에 따라 SAE를 통지받았다.

[0606] 추적관찰 보고서: 시험자는 SAE가 진정될 때까지, 또는 질병이 성질상 만성으로 되거나, 안정화되거나(영구 손상의 경우) 또는 환자가 사망할 때까지 환자를 추적관찰하였다. 추적관찰 정보의 수령 24시간 이내에, 시험자는 연구를 위해 EDC 시스템에서 SAE 형태(예를 들어, 검사실 검사 보고서, 환자 퇴원 요약서 또는 부검 보고서)를 전자적으로 업데이트하고 임의의 보조 문헌을 의뢰자 또는 피지명자에게 팩스 또는 이메일을 통해 제출하였다.

[0607] 의뢰자에 의한 보고: IRB 및 IEC는 국지적 요건에 따라 SUSAR의 정보를 받았다. 사례는 필요에 따라 보고 목적을 위해 비맹검이었다.

[0608] 임상 시험 동안 자궁내 노출: 환자가 연구 동안 임신을 하게 된다면, 시험자는 통지받은 지 24시간 이내에 의뢰자 또는 피지명자에게 임신을 보고하였다. 그러면, 의뢰자 또는 피지명자는 완료를 위해 시험자에서 자궁내 노출 형태를 전달하였다. 환자는 임신 완료 시까지 시험자에 의해 추적관찰되었다. 임신이 예정일 전에 임의의 이유로 종료된다면, 시험자는 의뢰자 또는 피지명자에게 통지하였다. 임신 완료 시, 시험자는 임신 결과를 입증하였다. 임신 결과가 SAE(즉, 산후 합병증, 자연 유산, 사산, 신생아 사망 또는 선천적 이형)로서 즉각 분류에 대한 기준을 만족시킨다면, 시험자는 SAE를 보고하는 절차를 따랐다.

[0609] 치료 중단/환자 철수

[0610] 환자는 임의의 시기에 그리고 임의의 이유에서 연구로부터 철수될 수 있었다. 시험약 투여는 또한, 임의의 시기에 시험자의 재량으로 중단될 수 있었다. 임의의 경우, 효능 및 안전성에 대한 추적관찰은 요법을 중단하였으나 연구에 잔류한 대상자(즉, ODIS 환자)에서 계속되었다.

[0611] 조기 시험약 중단의 이유: 시험약 중단은 가능한 한 많이 피해졌으나, 임의의 하기 이유로 수행되었을 수 있었다:

[0612] · 환자는 임의의 이유에서 동의를 철회하거나 연구로부터의 조기 중단을 요청하였다. 환자는 이들 환자가 시험약을 더 이상 복용하지 않기로 선택하더라도 전체 연구 기간 동안 연구에 계속 참여할 것으로 권고받았다;

[0613] · 시험자의 재량으로 중증 또는 비-중증의 임상적 또는 검사적 이상반응의 발생. 의뢰자 또는 피지명자는 환자가 이상반응 또는 검사실 이상때문에 중단한다면 통지를 받았다. 뚜렷한 사용 금지 사유가 발생하지 않는 한, 환자는 시험 기간 동안 시험약을 이용한 이들의 치료 요법에 충실할 것을 강하게 권고받았다. 요법의 임의의 중지는 가능하다면, 단기간이었고(예를 들어, <4주), 그리고 임상적으로 지시된 원인, 예컨대 이상반응에 대해서만 그러하였다. 하기는 중단 이유인 것으로 여겨졌다:

[0614] o ALT > 3x ULN 및 빌리루빈 > 1.5x ULN;

[0615] o ALT >5x ULN;

[0616] o ALT >3x ULN 및 간염의 출현 또는 악화;

[0617] o >4주 동안 지속되는 ALT > 3x ULN; 및/또는

[0618] o ALT > 3x ULN이고 4주 동안 매주 모니터링될 수 없다.

[0619] · 시험자의 의견에서 연구를 계속함으로써 환자를 위험도에 노출시키거나 프로토콜에 대한 순응도를 배제한 임의의 의학적 질병 또는 개인적 상황;

[0620] · 의뢰자는 연구를 중단하였다;

[0621] · 하기의 사건에서 조사 사이트 폐쇄:

[0622] o 다른 조사 사이트는 환자를 수용할 수 없거나,

[0623] o 환자는 다른 조사 사이트까지 이동할 수 없거나 그럴 의지가 없으며; 및/또는

[0624] · TG 값은 임계적으로 높은 것으로 플래그되었으며, 즉, >1000 mg/dL(11.29 mmol/L), 7일 이내에 반복 측정(새로운 공복 혈액 샘플)에 의해 임계적으로 높은 것으로 확증되었다. 이러한 경우, 환자는 시험약(ODIS를 잔류하겠다는 의견과 함께)으로부터 중단될 수 있었고, 다른 지질-변경 약물은 (재)개시될 수 있다. TG 값이 >2000 mg/dL(22.58 mmol/L)로서 플래그된다면, 적절한 의료 행위는 가능한 한 빨리 시험자에 의해 취해졌다.

[0625] 시험자의 판단에 따른 결과 사건의 발생은 시험약 중단에 대한 타당한 이유인 것으로 여겨지지 않았다. 시험약을 이용한 치료가 조기에 중단되고 동의를 철회하지 않았던 환자는 연구에 남아 있었고, 연구 종료까지 모니터링되었다. 요법의 ≥30일 중지 후에 연구를 계속한 환자는 연구중 누락 약물(ODIS: Off Drug In Study)로서 특징화되었다. ODIS 환자는 일단 환자가 >30일 동안 시험약을 사용하지 않았다면, 중간 방문을 위해 연구 참여기관에 복귀할 것을 요청받았다. 이 방문에서의 절차는 방문 5에서의 절차와 일관되었다. 사용 금지되지 않는다면, 환자는 또한, 일단 ODIS로서 특징화된다면 임의의 지점에서 시험약을 재시작하는 옵션을 가졌다. 시험약을 중단한 환자에 대해(예를 들어, 약물-관련이 있었을 수 있거나 있지 않았을 수 있는 AE에 대해), 단기간 요법 중지는 임상적으로 적절하다면 빨리 재-시도(시험약을 재-개시)로 이어졌을 수 있었고; 이로써, 시험약에 대한 원인이 되는 역할이 확증되거나 배제되게 할 수 있고 연구에서 그리고 적절하다면 시험약 상에서 환자를 계속한다. 시험약 중단 또는 중지의 이유는 CRF 상에 기록되었다.

[0626] 조기 시험약 중단 후 추적관찰/추적관찰 도중 소실

[0627] 시험약을 영구적으로 중단한 환자는 대체되지 않았다. 모든 무작위배정 환자는, 이들이 시험약을 영구적으로 중단하거나 중단하지 않은지에 관계없이 연구 종료일 또는 사망 시까지 추적관찰되었다. 조기 시험약 중단 후 발생하는 임의의 사건은 연구 종료일을 통해 기록되었다. 환자의 의학적 상태를 추적관찰하기 위해, 특히 이들 환자가 연구를 중단한 경우, 시험자는 환자의 1차 관리 실행자(의사 또는 임의의 다른 의학적 관리 제공자)로부터 정보를 수득하도록 권고받았다. 시험자는 또한, 시험의 종료 시 이들 환자와 재-연락하기 위해 가능한 한 많이

노력하여 적어도 이들 환자의 활력 상태뿐만 아니라 1차 평가변수에 관한 이들의 상태를 수득하도록 요청받았고, 따라서, 효능 평가에 대해 추적관찰 도중 소실되는 것을 피하였다. 환자가 추적관찰 도중 소실된다면, CRF는 마지막 방문 또는 연락까지 완료되었다.

[0628] 통계학

[0629] 무작위배정 집단: 무작위배정 집단은 정보에 입각한 동의서에 서명을 하고 방문 2(0일째)에서 무작위배정 수가 지정된 모든 환자를 포함하였다.

[0630] 치료 의향 집단: ITT 집단은 상호적 웹 사건 시스템(IRWS: Interactive Web Response System)를 통해 무작위배정된 모든 환자를 포함하였다. 모든 효능 분석은 ITT 집단 상에서 수행되었다. 환자는 무작위배정 치료에 따라 분석되었다.

[0631] 변형된 치료 의향 집단: 변형된 치료-의향(mITT) 집단은 무작위배정 후 시험약을 분배하였던 모든 무작위배정 환자를 포함하였다. 군은 무작위배정 치료에 기초하여 정의되었다.

[0632] 프로토콜별 집단: 프로토콜별(PP) 집단은 임의의 주요 프로토콜 편차 없이 모든 mITT 환자, 및 치료를 받는 동안 ≥80% 순응도를 가진 사람들을 포함하였다. PP 집단에 포함되기 위해, 요법 시 최소 시간은 90일이었다.

[0633] 안전성 집단: 모든 안전성 분석은 모든 무작위배정 환자로서 정의되는 안전성 집단에 기초하여 수행되었다. 이는 ITT 집단과 동일하였다.

[0634] 통계학적 방법: 안전성 및 효능 변수는 별개의 통계학적 분석 플랜(SAP)에서 상세히 기재된 적절한 통계학적 방법을 사용하여 분석되었다. SAP는 연구 비맹검 전에 최종화되었다.

[0635] 환자 분포 및 인구학/기준선 특징: 환자의 수 및 백분율은 각각의 치료군에 대해 각각의 하기 범주에 대해 표로 작성되었다:

[0636] • 스크리닝됨(총 단독);

[0637] • 재-스크리닝되고 재-스크리닝에 대한 이유(총 단독);

[0638] • ITT 전체 및 계층화 인자(CV 위험도, 에제티미베 사용, 및 지리학적 지역)에 의해;

[0639] • mITT 집단; 전체 및 계층화 인자(CV 위험도, 에제티미베 사용, 및 지리학적 지역)에 의해;

[0640] • PP 집단; 전체 및 계층화 인자(CV 위험도, 에제티미베 사용, 및 지리학적 지역)에 의해;

[0641] • 안전성 집단;

[0642] • 연구를 완료한 환자;

[0643] • 시험 조기로부터 종료된 환자 및 조기 종료에 대한 1차 이유;

[0644] • 확증된 1차 평가변수 사건을 갖기 전에 조기에 시험을 종료한 환자;

[0645] • 1차 평가변수의 모든 구성요소가 전체 관찰 기간(또는 사망 시까지) 동안 확인되었던 환자로서 정의되는, 완전 추적관찰을 갖는 환자; 및

[0646] • 연구 완료 시, 시험약을 영구적으로 중단하였으나 1차 이유에 따라 연구 내에서 계속된 환자(즉, ODIS 환자).

[0647] 시험약을 이용한 치료를 중단한 무작위배정 환자에 대해, 중단의 1차 이유가 열거되었고 치료군에 의해 요약되었다. 연령, 성별, 민족성, 인종, 키, 체중, BMI, 당뇨병, 고혈압, 대사 증후군, BMI에 따른 과체중/비만/정상, 및 당뇨병 + 비만을 포함한 인구통계학적 및 기준선 특징은 ITT 집단에서 치료군에 의해 기술 통계학을 사용하여 요약되었다.

[0648] 인구통계학적 데이터 및 기준선 특징은 치료군 사이에서 ITT 및 PP 집단에 대해 비교되었다. 인구통계학적 특징 및 기준선 특징에서의 차이는 카이-제곱 검정(범주 변수에 대해) 또는 t-검정(연속 변수에 대해)을 사용하여 검사되었다. 사용된 p-값은 설명적이며, 주로 2개 군 사이에서 균형의 평가로서 여겨졌다. 연령, 세(year)는 무작위배정 일자(방문 2) 및 생년월일을 사용하여 계산되었다.

[0649] 시험약 노출 및 순응도: 시험약 노출은 각각의 시점 및 전체에 대해 기술 통계학을 사용하여 치료군에 의해 요약되었다. 전체 시험약 순응도는 하기와 같이 스케쥴화된 투약 기간에 비해 취해지는 것으로 가정된 용량의 횟

수로서 계산되었다:

[0650] $$\text{순응도 (\%)} = \frac{(\#\text{분배된 총 캡슐} - \#\text{반환된 총 캡슐})}{(\text{마지막 투약 일자} - \text{최초 투약 일자} + 1)\ X\ 4\ \text{캡슐/일}} X\ 100$$

[0651] 전체 순응도 백분율은 ITT 및 변형된 ITT 집단의 환자에 대해 계산되었고, 기술 통계학을 사용하여 치료군에 의해 요약되었다.

[0652] 병용 요법: 병용 약물/요법 원보고 용어(verbatim term)는 세계 보건 기구 약물 사전 및 해부학 치료 화학 분류 시스템의 데이터베이스 잠금(lock) 전에 최신 적용 가능한 버전을 사용하여 코딩되었다. 병용 약물을 복용하는 각각의 치료군에서 환자의 수 및 백분율은 요약되었다. 모든 원보고 설명 및 코딩된 용어는 모든 비-시험약에 대해 열거되었다.

[0653] 효능의 분석: 효능, 효력CV 사건을 포함한 효능 평가변수에 대해, 심사 사건만 최종 통계학적 분석에 포함되었다.

[0654] 기술 통계학: 기준선 및 포스트-기준선 측정에 대한 기술 통계학(n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대), 기준선 대비 변화 백분율 또는 변화는 분석된 모든 효능 변수에 대해 치료군에 의해 그리고 방문에 의해 제시되었다. 기술 통계학은 치료군에 의해 그리고 방문에 의해 기준선으로부터의 체중 및 체질량 지수에서의 변화를 포함하였다.

[0655] 1차 평가변수 분석: 1차 효능 평가변수의 분석은 2개 치료군(AMR101 및 위약)을 비교하고 계층화 인자 "CV 위험도 범주", 에제티미베의 사용 및 지리학적 지역(서구, 동유럽, 및 아시아 태평양 국가)(각각은 등록 시 IWR에 기록됨)를 공변량으로서 포함하는 로그 순위 검정을 사용하여 수행되었다. Lan-DeMets 알파-지출 함수를 사용하여 발생된 오브라이언-플레밍 경계를 사용한 군 순차 설계에 기초한 중간 분석을 고려하여 1차 분석의 양측 알파 수준은 0.05로부터 감소되었다. 계층화 인자를 포함하는 콕스 비례 위험 모델의 치료군(AMR101 대 위약)에 대한 위험비(HR) 또한, 연관된 95% 신뢰 구간(CI)과 함께 보고되었다. 무작위배정으로부터 1차 효능 평가변수까지의 시간에 대한 카플란-마이어 추정치는 플롯화되었다.

[0656] 복합 평가변수의 개별 구성요소의 치료 효과의 크기와 방향 및 복합 평가변수에 대한 이들의 상대적 기여도 또한, 결정되었다. 시험약을 조기에 중단한 환자에 대한 연구 치료 중단 후의 데이터를 포함하여 CEC에 의해 양성으로 심사된 모든 관찰된 데이터가 1차 분석에 포함되었다. 연구의 종료 전 1차 효능 사건을 경험하지 않았거나 선행 1차 효능 사건 없이 조기에 연구를 철회한 환자는 이들의 마지막 방문/전화 연락 일자에 검열되었다. 방문(사이트 또는 전화) 사이의 가장 긴 사전명시된 간격은 90일이었다. CV 사건에 대한 최대 90-일의 모니터링 기간을 고려하여, 초기 CV 사건을 갖지 않고 마지막 접촉 후 90일 이내에 비-CV가 사망을 갖는 환자에 대한 1차 평가변수는 사망 시 검열되었다. CV 사건이 더 일찍 발생하지 않고 마지막 접촉 후 90일 초과의 비-CV 사망을 가진 환자에 대한 1차 평가변수는 마지막 접촉 시점에 검열되었다.

[0657] 1차 분석은 모든 침묵 MI가 침묵 MI를 나타내는 제1 추적 일자에 발생했다고 가정하고; 제2(민감도) 분석은 모든 침묵 MI가 마지막 과거 정상 ECG 후의 일자에 발생하였다고 가정하고; 제3(민감도) 분석은 모든 침묵 MI가 마지막 정상 ECG와 새로운 MI를 갖는 ECG 사이의 중간점에서 발생하였다고 가정하였다. "결정되지 않은" 것으로 인과적으로 심사된 모든 사망은 1차 분석을 위해 "CV 사망"으로 심사된 사망과 조합되었다. "결정되지 않은 사망 원인" 코호트를 배제한 CV 사망 범주의 민감도 분석이 수행되었다.

[0658] 1차 효능 분석은 ITT 집단 상에서 수행되었다. 민감도 분석은 mITT 및 PP 집단을 사용하여 수행되었다. 민감도 분석으로서, 시험약을 영구적으로 중단한 환자는 약물 중단 일자에 1차 복합 평가변수 분석을 위해 검열되었다. 1차 분석은 mITT 집단에 대해 이러한 중도절단 규칙을 사용하여 반복되었다. 보조 분석으로서, 다변수, 계층화된 콕스 비례 위험 모델은 1차 평가변수에 대해 구축되어, 중요한 공변량에 대해 조정하는 치료 효과를 평가하였다.

[0659] 2차 평가변수 분석: 핵심 2차 가설은 1차 분석이 통계적으로 유의한 경우에만 확증 과정의 일부로 테스트되었다. 2차 효능 평가변수의 분석을 위해, 주요 평가변수로부터 시작하여 각각의 평가변수를 순차적으로 검사함으로써 1형 오류가 제어되었다. 검사는 1차 평가변수에 사용된 것과 일관되는 유의성 수준에서 수행되었고, 치료가 유의하게 상이하지 않은 2차 평가변수가 확인되었을 때 중단되었다. P-값은 모든 분석에 대해 제시되었으나, 제1의 비-유의한 결과가 수득된 후 이들 P-값은 설명적인 것으로 간주되었다. 각각의 2차 평가변수는 1차 효능 평가변수에 대해 기재된 동일한 방법에 의해 분석되었다. 카플란-마이어는 무작위배정에 사용된 계층

화 인자에 의해 계층화된 로그 순위 검정을 추정하였고, 1차 효능 평가변수에 대해 상기 명시된 계층화 인자를 포함하는 콕스 비례 위험 모델은 치료군에 의해 요약되었다. CV 사건에 대한 90-일 모니터링 기간의 관점에서, 조기 CV 사건을 갖지 않고 마지막 접촉 후 90일 이내에 비-CV 사망을 갖는 환자에 대한 핵심 2차 평가변수는 사망 시점에 검열되었다. CV 사건이 더 일찍 발생하지 않고 마지막 접촉 후 90일 초과 시 비-CV 사망을 가진 환자에 대한 핵심 2차 평가변수는 마지막 접촉 시점에 검열되었다. 각각의 계층화 인자에 의해 계층화된 카플란-마이어 곡선이 제시되었다. 이들 분석은 ITT 인구에 대해 수행되었다.

[0660] 3차 평가변수 분석: 사건까지의 시간 3차 평가변수는 1차 효능 평가변수에 대해 기재된 것과 동일한 방법에 의해 분석되었다. 카플란-마이어는 무작위배정에 사용된 계층화 인자에 의해 계층화된 로그 순위 검정을 추정하였고, 1차 효능 평가변수에 대해 명시된 콕스 비례 위험 모델은 치료군에 의해 요약되었다. CV 사건에 대한 90-일 모니터링 기간의 관점에서, 적용 가능하다면, 조기 CV 사건을 갖지 않고 마지막 접촉 후 90일 이내에 비-CV 사망을 갖는 환자에 대한 3차 평가변수는 사망 시점에 검열되었다. 적용 가능하다면, CV 사건이 더 일찍 발생하지 않고 마지막 접촉 후 90일 초과 시 비-CV 사망을 가진 환자에 대한 3차 평가변수는 마지막 접촉 시점에 검열되었다. 각각의 계층화 인자에 의해 계층화된 카플란-마이어 곡선이 제시되었다.

[0661] 공복 지질 패널은 스크리닝(방문 1 또는 방문 1.1), 무작위배정 방문(방문 2; 0일째), 방문 3(120일째; 약 4개월) 및 마지막 방문을 포함한 모든 다른 추적관찰 방문 시에 검사되었다. 기준선으로부터 1년까지의 변화에 대해, LDL-C에 대한 분취 초원심분리 측정은 이 값이 결측되지 않는 한, 분석되었다. LDL-C 분취 초원심분리 값이 결측된다면, 다른 LDL-C 값이 사용되었고, 이때 우선 순위는 LDL-C 직접 측정으로부터 수득된 값, 뒤이어 프로드왈드 계산(TG < 400 mg/dL을 갖는 대상자에 대해서만)에 의해 도출된 LDL-C, 및 최종적으로 홉킨스 대학교 시험자에 의해 공개된 계산을 사용하여 도출된 LDL-C이었다(문헌[Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, 등 Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA. 2013; 310:2061-8]). 또한, 프리드왈드 및 홉킨스 방법을 이용하여 기준선으로부터 120일째까지 LDL-C 변화는 방문 2(0일째) 및 선행 방문 1(또는 방문 1.1)에서 수득된 LDL-C의 산술 평균을 사용하여 분석되었다. 이들 값 중 하나가 결측된다면, 단일 적용 가능한 LDL-C 값이 사용되었다. 홉킨스에 따른 LDL-C는 각각의 방문에서 계산되었다.

[0662] 무작위배정 방문은 기준선으로 여겨졌다. 기준선 값이 무작위배정 방문으로부터 적용 가능하지 않다면, 최근의 스크리닝 값이 사용되었다. 지질, 지질단백질 및 염증성 마커의 측정을 위해, 변화 및 변화 백분율은 각각의 방문에서 요약되었다. 이들 바이오마커는 전형적으로 정규 분포되지 않기 때문에, 윌콕슨 순위-합 검정은 기준선 대비 변화 백분율의 치료 비교를 위해 사용되었고, 각각의 치료군에 대해 중앙값 및 사분위수가 제공되었다. 치료군과 95% CI 사이의 차이의 중앙값은 핫지스-레만(Hodges-Lehmann) 방법으로 추정되었다. 또한, 시프트 표는 적절하게 생성되었다.

[0663] 추가의 탐색적 분석으로서, 포스트-기준선 바이오마커 값과 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수에 의한 치료 효과 사이의 관계는 바이오마커 값(예를 들어, 4개월에서 또는 1년에서, 등)을 콕스 비례 위험 모델에서 시간-의존적 공변량으로서 추가함으로써 평가되었다. 비례 위험 가정에 대한 진단 플롯이 평가되었다. 스크리닝 방문에서 그리고 연구의 마지막 방문을 포함한 모든 추적관찰 방문에서 체중이 측정되었다. 허리 둘레는 무작위배정 방문(방문 2; 0일째), 방문 5(720일째) 및 연구의 마지막 방문에서 허리 둘레가 측정되었다. 기술 통계학은 기준선에 대한 방문 및 치료군, 기준선으로부터의 포스트-치료 변화 및 기준선 대비 변화 백분율에 의해 제시되었다. 반복 측정을 위한 분석 방법은 치료 사이에서 기준선 대비 변화 백분율을 비교하는 데 사용되었다.

[0664] 이 연구의 추가 사전명시된 효능 평가변수 및 분석은 하기에 열거된다. 이들 평가변수 및 분석은 성질이 탐색적이었고, 원래의 검사 계획에 포함되지 않았다:

[0665] · 1차 분석에 대해 수행된 바와 같이, 사건까지의 시간 분석은 ITT 집단에 대해 1-년 및 2-년 랜드마크에서 수행되었다;

[0666] · 5-구성요소 MACE(CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 입원을 요하는 불안정 협심증, 또는 관상동맥 혈관재개통)에 기초한 재발성 CV 사건 분석에 대해, 총 CV 사건은 음이항 모델 분석을 사용하여 수행되었다;

[0667] · 치료 시 민감도 분석은 시험약의 영구적 중단 후 0일째 내지 30일째까지 발병을 갖는 1차 사건을 포함하여 수행되었다;

[0668] · 1차 분석에 대해 수행된 바와 같이, 1-년 및 2-년째에 사건까지의 시간 분석은 ITT 집단에 대해 핵심 2차 평가변수에 대한 랜드마크였다;

[0669] · ITT 집단에 대한 3차 평가변수로서 양성으로 심사도는 하기 임상 사건의 분석:

[0670] o 총 사망률, 또는 새로운 CHF의 복합;

[0671] o CV 사망, 또는 새로운 CHF의 복합;

[0672] o 돌연 심장사;

[0673] o 말초 동맥 질환(PAD); 및

[0674] o 심방 세동, 또는 심방 조동.

[0675] · ITT 집단에 대한 3차 평가변수로서 하기의 분석:

[0676] o 치료-중 hsCRP와 1차 및 핵심 2차 평가변수 사이의 관계; 및

[0677] o 치료-중 혈청 EPA와 1차 및 핵심 2차 평가변수 사이의 관계.

[0678] · 치료-중 hsCRP와 1차 및 핵심 2차 평가변수 사이의 관계를 평가하기 위해, 하위군 분석은 기준선에서 그리고 2년째에 (1) 2 mg/dL 이상의 값 또는 (2) 2 mg/dL 미만의 값에 따라 군분류된 환자에 대한 ITT 집단에 대해서 수행된 바와 같이 수행되었다;

[0679] · 치료-중 혈청 EPA와 1차 및 핵심 2차 평가변수 사이의 관계를 평가하기 위해, 카플란-마이어 곡선은 1년째의 값에 기초한 삼분위로 군분류된 AMR101 환자에 대해 생성되었고, 위약 환자와 비교되었다;

[0680] · 하기는 하위군 분석에 추가되었다:

[0681] o 기준선 HbA1c 값(<6.5%, ≥6.5%);

[0682] o 기준선 PAD; 및

[0683] o 남성의 경우 HDL-C ≤ 40 mg/dL 및 여성의 경우 ≤ 50 mg/dL과 함께 기준선 TG ≥ 150 mg/dL.

[0684] 하기 목록은 본 연구에서 또한 탐색된 일반적인 임상 및 과학 커뮤니티에 특히 관심이 있는 추가의 사전-지정된 탐색적 효능 분석을 제시한다:

[0685] · ITT 집단에 대한 비치명적 심근경색(MI)(임상 소견과 침묵 MI 범주화 둘 모두를 포함함);

[0686] · ITT 집단에 대한 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수에 미치는 시간-가중(또는 곡선 아래 면적[AUC]) EPA 데이터의 효과의 평가;

[0687] · 발병이 무작위배정 후 <3개월이라면 선택적 관상동맥 혈관재개통을 배제함으로써; 그리고 또한 ITT 집단에 대해 주술기(peri-procedural) MI를 배제함으로써 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수에 대한 민감도 분석;

[0688] · 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수에 대한 2개 침묵 MI(SMI) 민감도 분석 - ITT 집단:

[0689] o 최종 ECG에서 확증되거나 그렇지 않든지 간에 CEC ECG 검토자에 의해 식별된 모든 잠재적인 SMI를 카운트함; 및

[0690] o Q-파의 지속성을 나타내는 적어도 하나의 확증 ECG를 갖는 잠재적인 SMI만 카운트함(심지어 최종 ECG에 존재하지 않더라도).

[0691] · NAFLD 섬유증 점수(NFS)를 사용하는 비-알코올성 지방 간질환(NAFLD) 분석, 평가 - ITT 집단:

[0692] o 기준선 NFS 범주에 의한 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수에 미치는 효과; 및

[0693] o 1년 및 5년째에 NFS에서 기준선 대비 변화에 미치는 치료 효과.

[0694] · ITT 집단에 대해 2년째 및 연구의 종료 시 트리글리세라이드(TG) ≤ 150 mg/dL 및 hsCRP ≤ 2 mg/L의 개별적인 그리고 조합된 치료-중 목표;

[0695] · 추가 신장 기능(eGFR) 분석 - ITT 집단:

[0696] o 기준선 신장 기능장애[eGFR] ≥60 및 <90 mL/분/1.73 m^2를 갖는 환자에 대한 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수; 및

[0697] o 1년 및 5년째에 신장 기능(eGFR)에서 기준선 대비 변화에 미치는 치료 효과.

[0698] · ITT 집단에 대해 무작위배정-후 LDL-C 값 >100 mg/dL을 갖는 환자; 및 >70 mg/dL에 대한 다른 환자를 배제함으로써 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수에 대한 민감도 분석;

[0699] · ITT 집단에 대한 입원 데이터(입원을 요하는 풀링된 양성 심사 불안정 협심증, 입원을 요하는 울혈성 심부전[CHF], 및 입원을 요하는 심장 부정맥)의 분석;

[0700] o 무작위배정으로부터 최초 입원까지의 시간; 및

[0701] o 입원 시 재발성 사건 분석.

[0702] · 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수; 또한 ITT 집단에 대한 잠재적으로 다른 평가변수에 대한 추가 하위군 분석(US 대 비-US);

[0703] · ITT 집단에 대해 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수; 또는 잠재적으로 다른 평가변수에 대한 매우 높은-위험도 심혈관 질환(CVD)(재발성 심혈관[CV] 사건 또는 1개 초과의 혈관상(vascular bed)에서의 CV 사건으로서 정의됨, 즉, 다혈관 질환)을 갖는 환자에 대한 추가 하위군 분석;

[0704] · 소정의 역치(들)를 능가하여 기준선으로부터의 apo B 감소를 갖는 하위군(들)이 임상적 평가변수 사건에서 상응하는 증분적(incremental) 감소를 갖는지 평가하기 위한 apo B에 대한 민감도 분석;

[0705] · 페리-시술(peri-procedural) MI(4a형)를 배제한 심근경색에 대한 민감도 분석;

[0706] o 과거 MI의 신근성(recency) 및 횟수를 팩토링(factoring)하는 추가 분석

[0707] · 뇌졸중 이력을 갖는 환자를 팩토링하는, 뇌졸중에 대한 민감도 분석

[0708] · 심부전 이력을 갖는 환자를 팩토링하는, 심부전에 대한 민감도 분석

[0709] · 조기의 선택적 혈관재개통(예를 들어, 무작위배정-후 30일 내지 90일 이내에)을 배제하는 관상동맥 혈관재개통으로 이루어진 평가변수에 대한 민감도 분석

[0710] · 하기 코호트 중에서 1차(및 잠재적으로 핵심 2차) 평가변수(들)의 하위군 분석:

[0711] o "고트리글리세라마이드혈증 허리(waist)"를 갖는 고위험도 환자(고 CV 위험도에 있는 비만 환자);

[0712] o 기준선 hsTNT 수준에 의해(그리고 잠재적으로 아카이브된 냉동 샘플로부터의 NT-proBNP에 의해) 정의된 고위험도 하위군; 및

[0713] o 고 TG/저 LDL-C 표현형;

[0714] o 환자의 아테롬성 동맥경화증 위험도 점수에 의해 정의된 바와 같은 고-위험도 환자.

[0715] · 하기에 미치는 치료 효과:

[0716] o 말초 동맥 사건(예를 들어, 주요 유해 사지 사건[MALE]); 및

[0717] o BP를 연속 변수로서 사용하는 고혈압.

[0718] · 아카이브된 냉동 혈청 생물샘플을 사용하여, EPA, DHA, DPA, AA(및 연관된 비)에 미치는 기준선 및 치료-중 효과 및 지방산 수준과 심혈관 결과 사이의 관계를 포함한 지방산 수준(및 비)의 추가 분석;

[0719] o 치료-중 지방산 수준 사이의 관계;

[0720] o 기준선 지방산 수준; 및

[0721] o 시험약 순응도.

[0722] · 아카이브된 냉동 생물샘플(예를 들어, 혈청 및 전혈)을 사용하여; 비제한적으로 하기를 포함하는, 바이오마커 및 유전자 마커에 미치는 치료 효과의 잠재적인 분석 및 결과와의 연관성:

[0723] o LDL-P;

[0724] o RLP-C (측정됨);

[0725] o LDL-TG;

[0726] o Ox-LDL;

[0727] o 갈렉틴-3;

[0728] o CVD 이익의 예측자로서 기준선에서의 Lp(a);

[0729] o LpPLA2;

[0730] o HDL2, HDL3, apo A-I, apo A-II, HDL-P, apo C-III(및 apo-B 함유 단백질 내 apo C-III), apo A-V, Apo E 하위형(2, 3, 4), IL-6, 지질단백질 리파제(LPL); 및

[0731] o 분석은 기준선 대비 변화(및 변화 백분율), 치료군 사이에서 CV 위험도의 예측자로서 검사를 이용한 치료-중 비교를 포함할 수 있다.

[0732] · 하기의 잠재적인 이익(이로부터의 이상반응 보고서)에 대한 차별적인 치료 효과의 탐색적 분석:

[0733] o 안과학적 변화(예를 들어, 연령-관련 황반 변성의 발생빈도, 당뇨병성 망막병증의 진행);

[0734] o 인지 장애;

[0735] o 발기 부전; 및

[0736] o 허혈성 심근병증(CHF에 대한 입원, ICD 배치 등에 의해 나타난 바와 같음).

[0737] · 트리글리세라이드, 지질 대사, 및 CVD와 관련있을 수 있는 유전자를 포함하는 유전자 생물검정법; 및

[0738] · 1차/핵심 2차 결과 측정치에 미치는 사후 식별된 잠재적인 매개자의 효과.

[0739] 이 연구에서, 새로운 발병 당뇨병은 치료/추적관찰 기간 동안 새로 진단된 2형 당뇨병으로서 정의되었다(즉, 무작위배정 시 당뇨병의 이력을 갖지 않는 환자). 이 연구를 위해, 당뇨병의 진단은 하기의 관찰에 기초하여 이루어졌다:

[0740] · HbA_{1c} ≥6.5%. 검사는 당뇨병 관리 및 합병증 시험(DCCT) 검정법으로 보증되고 표준화된 국가 글리코헤모글로빈 표준화 프로그램(NGSP)인 방법을 사용하여 검사실에서 수행되었다. 분명한 과혈당증의 부재 시, HbA_{1c} ≥6.5%는 반복 검사에 의해 확증되었다;

[0741] · 공복 혈장 포도당(FPG) ≥126 mg/dL(7.0 mmol/L). 공복은 적어도 8시간 동안 칼로리 섭취를 하지 않는 것으로 정의되었다. 분명한 과혈당증의 부재 시, FPG ≥126 mg/dL(7.0 mmol/L)는 반복 검사에 의해 확증되었다;

[0742] · 경구 포도당 내성 검사(OGTT) 동안 2-시간 혈장 포도당 ≥200 mg/dL(11.1 mmol/L). 검사는 물에 용해된 75 g 무수 포도당 당량을 함유하는 포도당 로드(load)를 사용하여 세계 보건 기구에 의해 기재된 바와 같이 수행되었다. 분명한 과혈당증의 부재 시, 경구 포도당 내성 검사(OGTT) 동안 2-시간 혈장 포도당 ≥200 mg/dL(11.1 mmol/L)는 반복 검사에 의해 확증되었다; 및/또는

[0743] · 과혈당증 또는 과혈당증 위기의 전형적인 증상을 갖는 환자에서, 무작위 혈장 포도당 ≥200 mg/dL(11.1 mmol/L)였다.

[0744] 분명한 과혈당증의 부재 시, 제1의 3개 기준은 반복 검사에 의해 확증되었다.

[0745] 탐색적 하위군 분석: 시험약을 복용하지 않고 연구에서 철회한 환자가 1차 평가변수에 미치는 효과의 분석이 수행되었다. 1차 및 핵심 2차 평가변수의 하위군 분석은 1차 평가변수에 대해 기재된 바와 같이 수행되었다. 각각의 하위군에 대해, 카플란 마이어 추정치, 무작위배정(하위군이 계층화 인자인 경우는 제외)에 사용된 계층화 인자에 의해 계층화된 로그 순위 검정, 및 1차 효능 평가변수에 대해 명시된 바와 같이 콕스 비례 위험 모델로부터의 HR과 CI는 치료군에 의해 요약되었다. 인구통계학적, 질환, 치료, 및 기준선 지질과 지질단백질 파라미터가 탐색되었다.

[0746] 인구통계학적 파라미터는 하기를 포함하였다: 성별; 기준선에서의 연령(<65세 및 ≥65세); 인종(백인 및 유색인종, 또는 환자의 총 수 중 적어도 10%를 갖는 임의의 다른 하위세트); 지리학적 지역(서구, 동유럽 및 아시아 태평양 국가); 및 기준선 에제티미베 사용(예/아니오).

[0747] 질환 파라미터는 하기를 포함하였다: CV 위험도 범주; 기준선에서의 당뇨병의 존재/부재; 및 하기와 같이 만성 신장 질환 역학 공동 연구(CKD-EPI) 방정식을 사용한 기준선에서의 신장 기능장애(추정된 사구체 여과 비율

[eGFR] <60 mL/분/1.73m^2):

[0748] $eGFR = 141 \times \text{최소}(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \text{최대}(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{연령}} \times 1.018$ [여성이라면] X 1.159[흑인이라면]

[0749] 여기서:

[0750] S_{cr}은 혈청 크레아틴, mg/dL이며,

[0751] κ는 여성의 경우 0.7이고 남성의 경우 0.9이며,

[0752] α는 여성의 경우 -0.329이고 남성의 경우 -0.411이며,

[0753] 최소는 S_{cr}/κ 또는 1 중 최소를 나타내고,

[0754] 최대는 S_{cr}/κ 또는 1 중 최대를 나타낸다.

[0755] 치료 파라미터는 하기를 포함하였다: 기준선에서의 스타틴 강도(스타틴 유형 및 요법); 및 ACC/AHA 콜레스테롤 가이드라인(Stone 2013) 및 환자의 10-년 CV 위험도 점수(Goff 2013)에서 정의된 바와 같은 스타틴 강도 범주.

[0756] 기준선 지질 및 지질단백질 파라미터는 하기를 포함하였다: LDL-C(삼분위에 의해); HDL-C(삼분위에 의해, 그리고 성별에 의한 삼분위); TG(삼분위에 의해, 그리고 성별에 의한 삼분위); RLP-C(삼분위에 의해); TG ≥150 mg/dL 및 TG <150 mg/dL; TG ≥200 mg/dL 및 TG <200 mg/dL; TG ≥ 중앙값, TG < 중앙값; TG에 대한 최고 삼분위와 HDL-C에 대한 최저 삼분위의 조합; TG에 대한 성별-특이적인 최고 삼분위 및 HDL-C에 대한 최저 삼분위; TG ≥ 200 mg/dL와 HDL-C ≤35 mg/dL; hsCRP(≤3 mg/L 및 >3 mg/L) 및 성별에 의해; hsCRP(≤2 mg/L 및 >2 mg/L) 및 성별에 의해; Apo B(삼분위에 의해); 비-HDL-C(삼분위에 의해); 기준선 헤모글로빈 A1c(Hb1c) 값 (<6.5%, ≥6.5%); 기준선 PAD; 및 기준선 TG 수준 ≥150 mg/dL와 남성의 경우 고밀도 지질단백질 콜레스테롤 (HDL-C) 수준 ≤ 40 mg/dL 및 여성의 경우 ≤ 50 mg/dL.

[0757] 상기 언급된 바와 같지만 추가로 공변량으로서 기준선 TG와 함께 콕스 비례 위험(PH) 모델은 각각의 중간에서 데이터에 맞춰진다. PH 가정에 대한 진단 플롯이 평가되었다. 하위군에서 치료 효과의 일관성은 1차 및 핵심 2차 효능 평가변수에 대해 평가되었다. 각각의 하위군 변수에 대해, 치료에 대한 용어와 함께 콕스 PH 모델, 계층화 인자(이때, 계층화 인자와 관련된 이들 하위군 변수, 즉, CV 위험도 범주는 예외로 함), 하위군, 및 치료별-하위군 상호작용이 수행되었다. 주요 치료 효과는 이 모델로 검사되었다. 상호작용 항 < 0.15를 검사하기 위한 P-값은 유의한 것으로 여겨졌다. 결과는 포레스트 플롯에 제시되었다.

[0758] 1차 및 핵심 2차 평가변수의 하위군 분석은 1차 평가변수에 대해 기재된 바와 같이 수행되었다. 각각의 하위군에 대해, 카플란 마이어 추정치, 무작위배정(하위군이 계층화 인자인 경우는 제외)에 사용된 계층화 인자에 의해 계층화된 로그 순위 검정, 및 1차 효능 평가변수에 대해 명시된 바와 같이 콕스 비례 위험 모델로부터의 HR과 CI는 치료군에 의해 요약되었다. 모든 하위군 분석은 ITT, mITT 및 PP 집단에 대해 수행되었다.

[0759] <u>중간 효능 분석</u>: 2개의 중간 분석은 계획된 1차 평가변수 사건의 총 수(1612건) 중 대략 60%(967건 사건) 및 대략 80%(1290건 사건)에 도달된 경우 심사 사건을 사용하여 1차 효능 평가변수에 대해 계획되었다. 계획된 중간 분석은 군-순차 설계에 기초하였다.

[0760] 연구의 중간 결과는 독립적인 데이터 모니터링 위원회(DMC)에 의해 모니터링되었다. 치료 지정에 대해 맹검이고 DMC에만 보고된 독립적인 통계 팀에 의해 분석이 수행되었다. 연구가 중간 분석 후 조기에 종료된다면, 환자는 즉시 통지받고 이들의 최종 폐쇄 방문에 하게 되었고, 효능 및 안전성의 최종 분석은 이들의 최종 방문을 통한 모든 데이터를 포함하였다. 의심되는 모든 사건은 CEC에 의해 맹검 방식으로 심사되었다. 사건까지의 시간은 무작위배정으로부터 사건의 발병 일자(CEC에 의해 결정된 바와 같음)까지의 시간으로서 계산되었다. 중간에 대한 데이터 컷오프 시점에 임의의 상기 사건을 경험하지 않지만 여전히 시험중인 환자는 중간 데이터 컷오프 이전에 이들의 마지막 정기 연락 시 검열된 것으로 여겨졌다.

[0761] 2개의 프로토콜 사전명시된 중간 분석 및 최종 분석에 대한 알파-수준은 Lan-DeMets 알파-지출 함수를 사용하여 발생된 오브라이언-플레밍 경계를 사용한 군 순차 설계(GSD)에 기초한다. Z-검정에 기초한 일측 알파-수준과 경계 및 각각의 2개의 중간 분석 및 최종 분석에 대해 달성된 p-값은 표 10에 주어진다.

표 10. 2 개의 실제 중간 분석 정보 척도에 따른 군 순차 P-값 경계

룩(Look)	분석	사건 수	정보 척도	효능 경계 (편측 α-수준)	효능 경계 (양측 α-수준)	달성된 P-값(양측)
1	IA#1	953	59.3%	0.00356	0.0071	**0.0000463**
2	IA#2	1218	75.8%	0.00885	0.0177	**0.00000082**
3	최종	1606	100%	0.02186	0.0437	**0.00000001**

[0762]

[0763] 안전성의 분석: 안전성의 모든 분석은 안전성 집단 상에서 수행되었고, 이는 모든 무작위배정 환자로서 정의되었다. 안전성 평가는 이상반응의 빈도, 신체 검사, 활력 징후 및 안전성 검사실 검사에 기초하였다. 각각의 환자에 대해 시험약의 개시와 시험약의 마지막 투약 후 30일 사이의 연구 동안 새로운 발병을 갖는 AE는 치료-응급(TEAE)으로 여겨졌다. 이는 시험약의 개시 전에 발병을 갖고 치료 개시 후 증가된 중증도를 갖는 임의의 AE를 포함하였다.

[0764] 치료-응급 이상반응은 전신 기관 클래스 및 대표 용어(preferred term)에 의해, 그리고 치료에 의해 요약되었다. 이는 전체 발생률(중증도 및 시험약에 대한 관계에 관계없이), 및 중등 또는 중증 이상반응에 대한 발생률을 포함하였다. 조기 중단(≥30일 동안)을 야기하는 SAE 및 이상반응의 요약은 데이터 목록을 통해 제시되었다. 시험약을 재시작한 환자는 중단을 야기하는 AE의 요약에 포함되었다. 안전성 검사실 검사 및 활력 징후는 치료군에 의한 기술 통계학을 사용하여 각각의 파라미터에 대한 기준선으로부터의 치료-후 변화에 의해 요약되었다. 유의한 검사적 이상을 갖는 환자는 데이터 목록에서 식별되었다. 추가 안전성 파라미터는 데이터 목록에 요약되었다.

[0765] 치료-응급 이상반응 분석 외에도, 모든 AE(중증 및 비-중증) 및 모든 중증 AE에 대한 분석이 수행되었다.

[0766] 모든 AE는 하기를 포함하였다: 높은 수준 군 용어(HLGT)에 의한 치료-응급 이상반응(TEAE); 높은 수준 용어(HLT)에 의한 TEAE; 및 전신 기관 클래스(SOC), HLGT, HLT 및 대표 용어(PT)에 의한 TEAE(4-수준 표).

[0767] 모든 SAE를 포함하였다: HLGT에 의한 치료 응급 SAE; HLT에 의한 치료 응급 SAE; 및 SOC, HLGT, HLT 및 PT에 의한 치료 응급 SAE(4-수준 표).

[0768] 임상 검사실 평가

[0769] 잠재적으로 임상적으로 유의한(PCS) 검사실 값에 대한 기준은 표 11 및 표 12에 제공된다. 임의의 시기에 치료-응급 PCS 높은 값은 기준선에서의 기준 상한 이하의 값으로부터 임의의 포스트-기준선 측정에서의 PCS 높은 값으로의 변화로서 정의되었다. 임의의 시기에 치료-응급 PCS 낮은 값은 기준선에서의 기준 하한 이상의 값으로부터 임의의 포스트-기준선 측정에서의 PCS 낮은 값으로의 변화로서 정의되었다. 임의의 포스트-기준선 PCS 검사실 값을 갖는 환자의 수(%)는 치료군에 의해 요약되었다. 임의의 시기에, 즉, 기준선 또는 임의의 포스트-기준선 방문에서의 PCS 검사실 값을 갖는 환자의 목록이 포함되었다.

표 11. 잠재적으로 임상적으로 유의한 화학 값

파라미터	PCS 저	PCS 고
알부민	≤3.3 g/dL	≥5.8 g/dL
알칼리 포스페이트	적용 가능하지 않음 (N/A)	>1x ULN 내지 2x ULN >2x ULN 내지 3x ULN >3x ULN
ALT	N/A	>1x ULN 내지 2x ULN >2x ULN 내지 3x ULN >3x ULN
AST	N/A	>1x ULN 내지 2x ULN >2x ULN 내지 3x ULN >3x ULN
빌리루빈	N/A	>1x ULN 내지 2x ULN >2x ULN 내지 3x ULN >3x ULN
ALT + 빌리루빈	N/A	>3x ULN + 2x ULN (빌리루빈)
AST + 빌리루빈	N/A	>3x ULN + 2x ULN (빌리루빈)
칼슘	≤7 mg/dL	≥11 g/dL ≤12 mg/dL
클로라이드	<70 mmol/L	>120 mmol/L
크레아틴	<0.5 mg/dL (여성) <0.65 mg/dL (남성)	>1.6 mg/dL (여성) >2.0 mg/dL (남성); 기준선으로부터의 ≥ 50% 증가
크레아틴 키나제	<30 U/L (여성) <0.55 U/L (남성)	>1x ULN 내지 5x ULN >5x ULN 내지 10x ULN >10x ULN
포도당 (공복)	≤36 mg/dL; ≤70 mg/dL	≥126 mg/dL; ≥130 mg/dL
칼륨 (K)	≤3.0 mEq/L	≥150 mEq/L
총 단백질	<5.0 g/dL	≥9.5 g/dL
우레아 질소 (BUN)	N/A	≥31 mg/dL
요산	<1.9 mg/dL (여성) <2.5 mg/dL (남성)	>7.5 mg/dL (여성) >8 mg/dL (남성)

[0770]

표 12. 잠재적으로 임상적으로 유의한 혈액학 값

파라미터	PCS 저	PCS 고
적혈구 세포 (RBC)	<3.5 × 10^6/μL (여성) <3.8 × 10^6/μL (남성)	>3.5 × 10^6/μL (여성) >3.8 × 10^6/μL (남성)
헤모글로빈 (Hgb)	<10.0 g/dL (여성) < 10.0 g/dL (남성)	> >
헤마토크릿 (Hct)	<37% (여성) <42% (남성)	> >
백혈구 세포 (WBC)	<1.5 × 10^3/μL	N/A
백혈구 차이	분절화된 호중구 <50% 림프구 <30% 단핵구 N/A 호염기구 N/A 호산구 N/A	분절화된 호중구 >70% 림프구 >45% 단핵구 >6% 호염기구 >1% 호산구 >3%
혈소판 카운트	<100 × 10^3/μL	>500 × 10^3/μL

[0771]

[0772] 약물-유도 간 손상(DILI)

[0773] DILI 사례는 하기 분석을 통해 조사되었다:

[0774] · 치료 기간 동안 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 피크 값 대 총 빌리루빈(TBL)의 피크 값의 분포 그래프는 로그 스케일을 사용하여 제조되었다. 그래프에서, 각각의 환자에 대해, 피크 TBL과 정상 상한(ULN)의 곱은 피크 ALT와 ULN의 곱에 대해 플롯화되었으며, 여기서, 피크 TBL 및 피크 ALT는 간 검사와 동일한 일자에 발생하였을 수 있거나 발생하지 않았을 수 있다. 그래프는 ALT에 대해 3x ULN에 상응하는 수직선 및 TBL에 대해 2x ULN에 상응하는 수평선을 갖는 4개 사분면으로 분할되었다. 상부 우측 사분면은 잠재적으로 DILI 사례를 포함하여 잠재적으로 하이 법칙(Hy's Law) 사분면으로서 지칭되었다.

[0775] · 유사한 그래프는 아스파테이트 아미노전이효소(AST)에 관해 플롯화되었다.

[0776] · 시간 경과에 따른 간 기능 검사(ALT, AST, 알칼리 포스파타제[ALP] 및 TBL)의 개별적인 환자 프로파일은 모든 환자에 대해 그래프를 통해 제공되었고, 이때 치료 기간 동안 ALT >3x ULN의 피크 값 및 TBL >2x ULN의 피크 값을 갖는다.

[0777] · 환자의 수(%)는 하기에 대해 제공되었다:

[0778] o ALT 또는 AST >3x ULN;

[0779] o ALT 또는 AST >3x ULN 및 TBL >2x ULN; 및

[0780] o ALT 또는 AST >3x ULN 및 TBL >2x ULN, 및 ALP < 2x ULN.

[0781] 연구 디자인

[0782] 이는 3b상, 다기관, 다국가, 전향적, 무작위배정, 이중-맹검, 위약-대조, 병행-군 연구이었다. 이는 또한, 1차 평가변수로서 상기 열거된 복합 평가변수의 측면에서 AMR101 대 위약의 효과를 비교하는 사건-유도 시험이었다. 위약은 AMR101에서 이코사펜트 에틸의 색상 및 일관성을 모방하기 위해 미네랄 오일을 함유하였고, AMR101과 동일한 캡슐 충전 부피 및 카운트로 투여되었다. 연구는 사건 중 대략 967건(60%) 및 1290건(80%)이 심사되었던 때에 2개의 계획된 중간 분석으로 총 1612건의 효능 평가변수 사건을 누적하였다. 연구는 확립된 CVD(CV 위험도 범주 1)를 갖는 환자 및 당뇨병 및 적어도 하나의 CVD에 대한 추가 위험도 인자를 갖지만 확립되지 않은 CVD(CV 위험도 범주 2)를 갖는 ≥50세의 환자를 포함하였다. 무작위배정은 2차-예방 코호트(즉, CV 위험도 범주 1) 또는 1차-예방 코호트(즉, CV 위험도 범주 2)를 포함한 심혈관 위험도 계층에 의해, 에제티미베의 사용 또는 사용 없음, 및 지리학적 지역에 의해 계층화되었고, 이때 1차 예방 코호트는 30%의 등록에서 캡핑되었다. 연구 디자인의 세부사항은 도 1에 도시되어 있다.

[0783] 샘플 크기 계산은 일정한 위험, 시간 경과에 따른 비대칭 동원 비율에 기초하고 누락에 대해 팩토링하지 않았다. 0.85(AMR101 대 위약)의 HR에 상응하는 위험도 감소가 가정되었다. 1612건의 사건은 2.5%의 일측 알파-수준과 2개의 중간 분석으로 대략 90%의 검정력으로 이 HR을 검출하는 데 필요하였다. 이 설계의 작동 특징은 양측 알파 수준이 0.05인 상응하는 군 순차 설계와 동일하였다.

[0784] 동원 기간은 제1 년에서 20% 동원, 제2 년에서 40%, 제3 년에서 20%, 제4 년에서 19% 및 마지막 0.2년에서 잔여 1%와 함께 4.2년인 것으로 가정되었다. 추정된 최대 연구 기간은 시험이 효능 또는 안전성 문제로 인해 조기에 종료되지 않는 한 6.5년이었다. 대조군 아암에서 5.2%(위험 = 0.053)의 1-년 사건 비율 또한, 가정되었다. 이들 가정 하에, 등록된 환자의 수는 N = 7990였다.

[0785] 이는 사건-유도 시험이었기 때문에, '샘플 크기'는 환자의 수보다는 사건의 수였다. 발생한 사건의 수는 주로 3개 인자에 따라 달라진다: 등록된 환자의 수; 조합된 군 사건 비율; 및 환자가 추적관찰된 기간. 조합된 사건 비율을 예측하는 데 있어서의 어려움때문에, 시험이 진행됨에 따라 의뢰자는 사건 비율을 모니터링하였다. 조합된 사건 비율이 예상된 것보다 작다면, 환자의 수를 증가시키거나, 추적관찰 기간을 늘리거나, 두 인자 모두의 조정의 균형은 1612건의 사건의 샘플 크기를 달성하는 데 필요하였다.

[0786] 연구 등록의 완료 시, 마지막 환자가 스크리닝을 시작한 일자와 마지막 환자가 무작위배정된 일자 사이의 고유한 래그(inherent lag)의 결과 환자 무작위배정의 실제 수는 표적 수(원래 또는 개정된)로부터 다양해졌을 수 있다.

[0787] 연구의 완료

[0788] 연구 종료는 연구의 추적관찰 기간의 마지막 환자-마지막 방문한 시간이었다. IRB 및 IEC는 국가-특이적인 규제 요건에 따라 연구의 종료에 대해 통지되었다.

[0789] 심혈관 시험 평가변수 사건에 대한 표준화된 정의

[0790] 이러한 임상 시험에서 환자를 평가하는 경우, 하기 정의가 사용되었다:

[0791] 심혈관 사망의 정의: 심혈관 사망은 급성 심근경색으로 인한 사망, 돌연 심장사, 울혈성 심부전(CHF)으로 인한 사망, 뇌졸중으로 인한 사망, 심혈관(CV) 시술로 인한 사망, CV 출혈로 인한 사망, 및 기타 심혈관 원인으로 인한 사망을 포함한다.

[0792] 급성 심근경색으로 인한 사망: 점진적 CHF 또는 재발성 부정맥과 같이 MI의 즉각적인 결과와 관련된 MI 후 30일 이내에 임의의 기전(예를 들어, 부정맥, CHF)에 의한 사망을 지칭한다. "휴식" 후 발생하는 치명적(mortal) 사건(예를 들어, 적어도 1주일의 CHF 및 부정맥-없는 기간)은 CV 또는 비-CV 사망으로 분류되어야 하며, CV 사망으로 분류된다면 MI가 해당 사건(예를 들어, 부정맥 사망의 위험도는 급성 MI 후 수개월 동안 증가됨)의 위험도를 증가시켰을 수도 있지만 즉각적인 원인에 기인해야 한다. 급성 MI는 급성 MI에 대해 나열된 진단 기준(MI의 정의 참조)에 의해 또는 최근 MI 또는 최근 관상동맥 혈전증을 보여주는 부검 결과에 의해 가능한 범위 내에서 검증되어야 한다. MI를 치료하기 위한 시술(경피 관상동맥 중재술(PCI), 관상동맥 바이패스 이식 수술(CABG)) 또는 MI로 인한 합병증을 치료하기 위한 시술로 인한 사망은 또한, 급성 MI로 인한 사망으로 여겨져야 한다. 심근 허혈증(즉, 만성 안정 협심증)을 치료하기 위한 선택적 관상동맥 시술로 인한 사망 또는 CV 조사/시술/수술의 직접적인 결과로 발생하는 MI로 인한 사망은 CV 시술로 인한 사망으로 여겨져야 한다.

[0793] 돌연 심장사: 급성 MI 후 30일 이내가 아니라 예기치 않게 발생하는 사망을 지칭하고, 하기 사망을 포함한다: 새로운 또는 악화되는 증상 없이 목격되고 즉각적인 사망; 증상이 급성 MI를 시사하지 않는 한, 새로운 또는 악화되는 심장 증상의 발병 60분 이내에 목격된 사망; 식별된 부정맥에 대해 목격되고 기인한 사망(예를 들어, 심전도 기록(ECG) 기록 상에 포착되거나, 모니터 상에서 목격되거나, 목격되지 않지만 이식형 제세동기(implantable cardioverter-defibrillator) 검토 상에서 확인됨); 심장 마비로부터 성공적이지 못한 소생 후 사망; 심장 마비로부터의 성공적인 소생 후 그리고 비-심장 병인의 식별 없이 사망; 및/또는 기타 사망 원인(사망 전 환자의 임상 상태에 관한 정보는 적용 가능하다면 제공되어야 함)이 없는 목격되지 않는 사망.

[0794] 돌연 심장사에 대한 일반적인 고려사항: 사망의 구체적인 원인의 임의의 증거 또는 정보 없이 사망한 것으로 확인되기 전 12시간 내지 24시간째에 살아 있고 임상적으로 안정한 것으로 보인 대상자는 "돌연 심장사"로 분류되어야 한다. "집에서 죽은 채로 발견된 환자" 이외의 정보가 없는 사망은"다른 심혈관 원인으로 인한 사망"으로 분류된다. (하기의 완전한 세부사항에 대해서는 사망의 미확인된 원인의 정의를 참조함).

[0795] 울혈성 심부전으로 인한 사망: 임상적으로 악화되는 증상 및/또는 심부전 징후와 연관된 사망을 지칭한다(자세한 내용은 심부전 사건의 정의 참조). 심부전으로 인한 사망은 단일 또는 재발성 심근경색, 허혈성 또는 비-허혈성 심근병증, 고혈압 또는 판막 질환을 비롯한 다양한 병인을 가질 수 있다.

[0796] 뇌졸중으로 인한 사망: 뇌졸중의 직접적인 결과 또는 뇌졸중의 합병증인 뇌졸중 후 사망을 지칭한다. 급성 뇌졸중은 뇌졸중에 대해 나열된 진단 기준에 의해 가능한 범위 내에서 검증되어야 한다(아래의 자세한 내용은 일과성 허혈 발작 및 뇌졸중의 정의 참조).

[0797] 심혈관 시술로 인한 사망: 심장 시술의 즉각적인 합병증에 의해 야기되는 사망을 지칭한다.

[0798] 심혈관 출혈로 인한 사망: 출혈, 예컨대 비-뇌졸중 두개내 출혈(자세한 설명에 대해서는 하기 일과성 허혈 발작 및 뇌졸중의 정의 참조), 비-시술적 또는 비-외상성 혈관 파열(예를 들어, 대동맥 동맥류) 또는 출혈을 일으키는 심장 눌림증(cardiac tamponade)과 관련된 사망을 지칭한다.

[0799] 다른 심혈관 원인으로 인한 사망: 상기 범주에 포함되지 않는 CV 사망(예를 들어, 폐색전 또는 말초 동맥 질환)을 지칭한다.

[0800] 비-심혈관 사망의 정의: 비-심혈관 사망은 심혈관 원인으로 인한 것으로 생각되지 않는 임의의 사망으로 정의된다. 하기는 이 시험에 대한 사망의 비-심혈관 원인의 시사된 목록이다.

[0801] • 비-악성, 비-심혈관 사망:

[0802] • 폐;

[0803] • 신장;

[0804] • 위장;

[0805] · 간담즙성;

[0806] · 췌장;

[0807] · 감염(패혈증 포함)

[0808] · 비-감염성(예를 들어, 전신 염증 사건 증후군(SIRS));

[0809] · 심혈관 출혈 또는 뇌졸중 중 어느 것도 아닌 출혈;

[0810] · 사고(예를 들어, 신체적 사고 또는 약물 과용) 또는 외상;

[0811] · 자살; 및/또는

[0812] · 처방 약물 오류(예를 들어, 처방 약물 과용, 부적절한 약물 사용, 또는 약물-약물 상호작용); 및

[0813] · 뇌졸중 또는 출혈이 아닌 신경학적 과정.

[0814] · 악성: 악성은 하기의 경우라면 사망 원인으로서 코딩된다; 또는

[0815] · 사망이 직접적으로 암으로 인한 것이다; 또는

[0816] · 사망이 암의 결과일 수 있을 병행 병(concurrent illness)으로 인한 것이다; 또는

[0817] · 사망이 암과 연관된 불량한 예후에 관한 염려때문에 다른 요법의 철수로 인한 것이다; 및

[0818] · 사망은 암의 결과가 아닌 병으로 인한 것이다.

[0819] 암 사망은 무작위배정 전 존재했거나 후속하여 발달된 암으로부터 발생할 수 있다. 이들 2가지 시나리오(즉, 과거 악성물의 악화; 새로운 악성물)를 구별하는 것이 도움이 될 수 있다. 시사된 범주화는 하기 기관 시스템을 포함한다: 폐/후두, 유방, 백혈병/림프종, 상부 GI, 흑색종, 중추신경계, 결장/직장, 신장, 방광, 전립선, 기타/불특정 또는 불명.

[0820] 원인 불명 사망의 정의: 상기 범주의 심혈관 사망 또는 비-심혈관 원인 중 하나에 기인하지 않는 사망을 지칭한다. 사망 원인을 분류할 수 없는 것은 일반적으로 정보가 부족하거나(예를 들어, 유일하게 이용 가능한 정보가 "환자 사망"임) 또는 사망 원인을 자정하기 위한 보조 정보 또는 세부사항이 충분하지 않기 때문아. 이 시험에서, 사망 원인이 분명하지 않은 경우(예를 들어, 집에서 사망한 것으로 밝혀진 경우) 하기 2가지 시나리오 중 하나가 발생하지 않는 한 원인은 심혈관 기원인 것으로 가정되었다: 사망 이외의 사망 환경에 관한 이용 가능한 정보 또는 데이터가 없거나; 또는 사망이 심혈관인지 비-심혈관인지에 관해 이용 가능한 데이터가 상충된다.

[0821] 심근경색의 정의: 용어 심근경색(MI)은 심근 허혈과 일관되는 임상 환경에서 심근 괴사의 증거가 있을 때 사용된다. 일반적으로 MI 진단은 하기의 조합을 필요로 한다: 심근 괴사의 증거(심장 바이오마커의 변화 또는 사후 병리학적 소견); 및 임상적 제시, 심전도 변화, 또는 심근 또는 관상동맥 영상의 결과로부터 도출된 정보의 보조.

[0822] 임상, 심전도 및 심장 바이오마커 정보의 총체는 MI가 발생했는지 여부를 결정하기 위해 고려되어야 한다. 구체적으로, 심장 바이오마커 및 심전도 정보의 시기 및 경향은 신중한 분석을 필요로 한다. MI의 심사는 또한, 사건이 발생하는 임상적 설정을 고려해야 한다. MI는 MI의 특징을 갖지만 바이오마커 또는 심전도 결과가 이용 가능하지 않기 때문에 엄격한 정의를 만족시키지 않는 사건에 대해 심사될 수 있다.

[0823] 심근경색의 기준은 임상적 제시, 바이오마커 평가 및 ECG 변화를 포함한다.

[0824] 임상적 제시: 임상적 제시는 심근 허혈증 및 경색의 진단과 일치한다. MI의 진단을 보조할 만한 다른 발견은 많은 질병이 심장 바이오마커(예를 들어, 외상, 수술, 페이싱, 절제, 울혈성 심부전, 비대 심근병증, 폐색전, 중증 폐 고혈압, 뇌졸중 또는 지주막하 출혈, 심장 근육의 침윤성 및 염증성 장애, 약물 독성, 화상, 치명적 병, 극심한 운동 및 만성 신장 질환)의 상승과 연관되어 있기 때문에 고려해야 한다. 보조 정보는 또한, 심근 영상 및 관상동맥 영상으로부터 고려될 수 있다. 데이터의 전체성은 급성 MI를 배경 질환 과정과 구별하는 데 도움을 줄 수 있다.

[0825] 바이오마커 평가: 심장 바이오마커의 경우, 검사실은 기준 상한(URL)을 보고해야 한다. 99번째 백분위수의, 검정법을 수행하는 각각의 검사실의 기준 상한(URL)이 이용 가능하지 않은 경우, 검사실의 심근 괴사 URL이 사용되어야 한다. 99번째 백분위수의 URL 또는 심근 괴사에 대한 URL을 이용 가능하지 않은 경우, 특정 검사실의 MI

결정 한계가 URL로서 사용되어야 한다. 검사실은 또한, 기준 상한의 99번째 백분위수와 MI 결정 한계 둘 모두를 보고할 수 있다. 검정법을 수행하는 검사실의 기준 한도는 검정법의 사용 설명서에 나와 있는 제조업체의 열거된 기준 한도보다 선호된다. CK-MB 및 트로포닌이 바람직하지만, CK-MB 및 트로포닌의 부재 시 CK가 사용될 수 있다. MI 하위형의 경우, CK, CK-MB 또는 트로포닌에 대한 다른 바이오마커 상승이 필요했다. 구체적인 기준은 URL을 참조했다. 이 연구에서, 환자는 현장에 참여하지 않는 병원에 급성적으로 나타날 수 있으며, 단일 바이오마커 또는 검정법의 사용을 규정하는 것은 실용적이지 않고, 지역적으로 이용 가능한 결과는 심사의 기준으로 사용되어야 한다. 상이한 유형의 심근경색의 예후적 유의성(예를 들어, 심근경색 대 자발적 심근경색)이 상이할 수 있기 때문에, 환자의 이들 하위세트에 대한 결과를 개별적으로 평가하는 고려 사항이 만들어졌다.

[0826] ECG 변화: ECG 변화는 MI를 보조하거나 확증하는 데 사용될 수 있다. 보조 증거는 허혈성 변화일수 있으며 확증 정보는 새로운 Q 파일 수 있다.

[0827] 급성 심근 허혈증에 대한 기준(좌심실 비대(LVH) 및 좌각차단(LBBB)의 부재 시)은 하기를 포함한다:

[0828] · ST 상승: 컷오프 지점이 있는 2개의 해부학적으로 연속된 리드에서 J 지점의 새로운 ST 상승: 남성에서 ≥ 0.2 mV(<40세 미만 남성에서 > 0.25 mV) 또는 V2-V3 리드에서 여성에서 ≥ 0.15 mV 및 다른 리드에서 ≥ 0.1 mV.

[0829] · ST 억제 및 T-파는 2개의 연속 리드에서 새로운 수평 또는 하향-경사 ST 억제 ≥ 0.05 mV를 변화시키며; 및/또는 2개의 인접한 리드에서 새로운 T 반전 ≥ 0.1 mV.

[0830] 상기 ECG 기준은 심근 허혈증과 일치하는 패턴을 예시한다. 비정상적인 바이오마커를 가진 환자에서, 더 적은 ECG 이상이 허혈성 사건을 나타낼 수 있고 비정상적인 ECG 소견 범주 하에 수용될 수 있는 것으로 인지된다.

[0831] 병리학적 Q-파에 대한 기준은 하기를 포함한다: 리드 V2-V3 ≥ 0.02초의 임의의 Q-파 또는 리드 V2 및 V3의 QS 복합체; 연속 리드 군분류의 임의의 2개 리드에서 리드 I, II, aVL, aVF 또는 V4-V6에서 Q-파 ≥ 0.03초 및 ≥ 0.1 mV 깊이(deep) 또는 QS 복합체(I, aVL, V6; V4-V6; II, III 및 aVF); 및 전도 결함의 부재 시 일치하는 양성 T-파와 함께 V1-V2에서 R-파 0.04초 및 R/S 비 >1.

[0832] 보조 리드 V7-V9 및 카브레라 정면 플레인 리드 군분류에 동일한 기준이 사용된다.

[0833] 과거 심근경색의 기준은 하기를 포함한다: 상기 정의된 바와 같은 병리학적 Q-파; V1-V2에서 R-파 ≥ 0.04초, 및 전도 결함의 부재 시 일치하는 양성 T-파와 함께 R/S 비 >1.

[0834] 심근경색 하위형: 몇몇 MI 하위형은 임상 조사에서 일반적으로 보고되며 각각 하기에 정의되어 있다:

[0835] 1. 자발적 MI:

[0836] · 하기 중 적어도 하나를 포함하여 URL보다 높은 적어도 하나의 값을 갖는 심장 바이오 마커의 상승 및/또는 하강의 검출:

[0837] o 허혈증과 일치하는 임상적 제시;

[0838] o 급성 심근 허혈증의 ECG 증거;

[0839] o 새로운 병리학적 Q 파;

[0840] o 가능한 심근의 새로운 상실 또는 새로운 국소 벽 운동 이상에 대한 영상 증거; 및/또는

[0841] o 급성 MI의 부검 증거

[0842] · 바이오 마커가 과거 경색으로부터 상승된다면, 자발적 심근경색은 하기 중 하나로서 정의된다:

[0843] o 허혈증과 일치하는 임상적 제시;

[0844] o 급성 심근 허혈증의 ECG 증거;

[0845] o 새로운 병리학적 Q 파;

[0846] o 가능한 심근의 새로운 상실 또는 새로운 국소 벽 운동 이상에 대한 영상 증거; 및/또는

[0847] o 급성 MI의 부검 증거; 및

[0848] · 하기 중 둘 모두:

[0849] o 의심되는 MI 전에 심장 바이오마커 값이 감소하고 있다는 증거(예를 들어, 3-6시간 간격으로 2개의 샘플)(참고: 바이오마커가 증가하거나 피크에 도달하지 않으면 재발성 MI의 명확한 진단은 일반적으로 불가능함); 및

[0850] o 초기 제시 시점의 측정치와 3-6시간 후에 수집한 추가 샘플 사이에 트로포닌 또는 CK-MB에서 ≥20% 증가(및 > URL).

[0851] 2. 경피적 관상동맥 중재-관련 심근경색: 임의의 하기 기준에 의해 정의된다. 정상적인 기준선 값(≤99번째 백분위수 URL)을 가진 환자에서 > 5 x 99번째 백분위수의 URL까지의 심장 바이오 마커 값의 상승, 또는 기준선 값이 상승되고 안정하거나 하락한다면 ≥20%의 [심장 바이오마커] 값의 상승과 함께 48시간의 PCI와 연관이 있고 이 시간 내에서 발생하는 MI. 이 분류는 또한, 하기 중 적어도 하나를 필요로 한다:

[0852] · 심근 허혈증을 시사하는 증상(즉, 연장된 허혈 ≥ 20분);

[0853] · ECG 또는 새로운 LBBB의 새로운 허혈성 변화;

[0854] · 주요 관상동맥 또는 측 가지의 혈관의 개통성(patency)의 혈관조영적 상실 또는 지속적인 느린 흐름 또는 흐름 또는 색전증 없음; 및/또는

[0855] · 생존 가능한 심근의 새로운 상실 또는 새로운 국소 벽 운동 이상에 대한 영상 증거.

[0856] 3. 관상 동맥 바이패스 이식-관련(CABG) 심근경색: 하기 기준에 의해 정의된다. 심장 허혈증의 증상은 필요하지 않았으며, ≥20% 또는 ≥50%를 사용한 분석 둘 모두가 수행될 수 있는 방식으로 데이터가 수집되었다.

[0857] · CABG 후 48시간 이내에 바이오마커 상승:

[0858] o 트로포닌 또는 CK-MB(권장) > 10 x 99번째 백분위수의 URL; 및

[0859] o 절차 전에 심장 바이오마커가 상승했다는 증거는 없다; 또는

[0860] o 하기 중 둘 모두가 참이다:

[0861] · 심장 바이오마커 결과에서 ≥50% 증가; 및

[0862] · MI가 의심되기 전에 심장 바이오마커 값이 감소(예를 들어, 3-6시간 간격으로 2개의 샘플)하고 있다는 증거; 및

[0863] · 하기 중 하나가 참이다:

[0864] o 30일 동안 지속되는 새로운 병리학적 Q-파;

[0865] o 새로운 영속적인 심박수 무관 LBBB;

[0866] o 혈관 조영으로 기록된 새로운 이식편 또는 자연적 관상동맥 폐색. 심근의 상실을 초래하는 수술실에서의 기타 합병증; 또는

[0867] o 가능한 심근의 새로운 상실의 영상 증거.

[0868] · 급성 MI의 부검 증거.

[0869] 4. 침묵 심근경색: 하기에 의해 정의된다:

[0870] · 급성 심근경색의 증거가 없다; 그리고

[0871] · 하기 기준 중 하나:

[0872] o 새로운 병리학적 Q-파. 임상 증상이나 심근경색 이력이 없다면 확증성 ECG가 권고된다;

[0873] o 비-허혈성 원인의 부재 시, 얇아지고 수축되지 않는 가능한 심근의 소실 구역의 영상 증가; 및/또는

[0874] o 치유되거나 치유되는 MI의 부검 증거.

[0875] 소멸 Q 파의 경우, 마지막 ECG는 침묵 경색이 발생했는지 여부를 결정한다.

[0876] 심근경색의 하위-분류: 범용 MI 정의는 다양한 유형의 MI의 임상 분류, 심전도 특성 및 바이오마커 평가에 의한 것을 포함하고, 이때, 각각의 정의는 하기에 제공된다.

[0877] 상이한 유형의 심근경색의 임상 분류는 하기를 포함한다:

[0878] · 1형: 플라크 침식 및/또는 파열, 분열 또는 해부와 같은 1차 관상 동맥 사건으로 인한 허혈증과 관련된 자발적인 심근경색;

[0879] · 2형: 산소 요구 증가 또는 공급 감소(예를 들어, 관상 동맥 연축, 관상 동맥 색전증, 빈혈, 부정맥, 고혈압 또는 저혈압)로 인해 허혈증에 이차적인 심근경색증;

[0880] · 3형: 심장 마비를 포함하여 갑작스런 심장 마비를 포함하여 갑작스런 심근 허혈을 암시하는 증상, 아마도 새로운 ST 상승 또는 새로운 LBBB 또는 혈관 조영술 및/또는 부검 시 관상 동맥의 신선한 혈전 증세가 나타나는 경우가 많음 혈액 샘플을 얻기 전에 또는 혈액에서 심장 바이오마커가 출현하기 전에 발생하는 사망;

[0881] · 4a형: 경피 관상동맥 중재술(PCI)과 연관된 심근경색;

[0882] · 4b형: 혈관 조영술에 의해 또는 부검 시 입증된 스텐트 혈전증과 연관된 심근경색;

[0883] · 4c형: 혈관 조영술 또는 부검에서 감지된 스텐트 재협착과 연관된 심근경색; 및

[0884] · 유형 5: CABG와 관련된 심근경색.

[0885] 심전도 특징에 의해 하기를 포함한다:

[0886] · ST-상승 MI(STEMI). STEMI의 추가 범주는 하기를 포함한다: Q 파, 비-Q-파 또는 미지(ECG가 없거나 ECG가 해석 불가능함);

[0887] · 비 ST-상승 MI(NSTEMI). NSTEMI의 추가 범주는 하기를 포함할 수 있다: Q 파, 비-Q-파 또는 미지(ECG가 없거나 ECG가 해석 불가능함);

[0888] · 알 수 없음(ECG가 없거나 ECG가 해석 불가능함).

[0889] MI로 심사된 모든 사건은 STEMI, NSTEMI 또는 미지로 분류되었으나; 유의한 비율의 주변 절차(PCI 또는 CABG) 사건이 누락되었거나 부적절하거나 해석할 수 없는 ECG 문서가 있을 수 있음을 인정한다.

[0890] 바이오마커 평가에 의해(대학교 MI 정의에 따라): 심장 바이오마커 상승의 규모는 피크 바이오마커 값을 99번째 백분위수 URL로 나눈 비로 계산될 수 있다. 바이오마커 상승은 다양한 MI 하위형에 제공될 수 있다.

[0891] 불안정 협심증의 입원의 정의: 입원을 요하는 불안정 협심증은 하기와 같이 정의된다:

[0892] · 허혈 불편(협심증 또는 동등한 것으로 생각되는 증상) 휴식 시 발생하는 기간에서 또는 점진적으로 저하된 운동 능력과 연관된 빈번한 에피소드와 함께 가속화 패턴에서 ≥ 10분;

[0893] · 가장 최근 증상이 나타난지 24시간 이내에 예정되지 않은 입원을 촉진한다. 입원은 적어도 24-시간 체류를 초래하는 입원 환자 유닛 입원 또는 응급실 방문(또는 입원/퇴원 시간이 이용 가능하지 않다면 날짜 변경)으로서 정의된다; 그리고

[0894] · 하기 중 적어도 하나:

[0895] o 휴식중인 ECG에서 (LBBB 또는 LVH와 같은 혼돈자의 부재 시) 새로운 또는 악화되는 ST 또는 T 파 변화;

[0896] · 일시적 ST 상승(기간 <20분): 컷오프 지점이 있는 2개의 해부학적으로 연속된 리드에서 J 지점의 새로운 ST 상승: 남성에서 ≥ 0.2 mV(<40세 미만 남성에서 > 0.25 mV) 또는 V2-V3 리드에서 여성에서 ≥ 0.15 mV 및 다른 리드에서 ≥ 0.1 mV.

[0897] · ST 억제 및 T-파 변화: 2개의 연속적인 리드에서 ≥0.05 mV의 새로운 수평 또는 하향-경사 ST 억제; 및/또는 2개의 연속적인 리드에서 새로운 T 반전 ≥0.1 mV.

[0898] o 하기에 의해 실증되는 바와 같이 유도성 심근 허혈증의 확실한 증거:

[0899] · 5 mets 전의 ST 상승 또는 ≥2 mm ST 억제로 정의된 초기 긍정적 운동 스트레스 검사; 또는 하기 중 적어도 하나: 스트레스 심장초음파(가역적 벽 운동 이상); 심근 신티그래피(가역적 관류 결함); 또는 MRI(약리학적 스트레스 하에 심근 관류 결핍).

[0900] o 심근 허혈 증상/징후를 담당하는 것으로 여겨지는 심장외막 관상동맥에서의 새로운 또는 악화된 ≥70% 병변 및/또는 혈전의 혈관 조영학적 증거; 및

[0901] o 추정된 원인 병변(culprit lesion)(들)에 대한 관상동맥 혈관재개통 시술(PCI 또는 CABG)이 필요하다. 이 기

준은 예정되지 않은 입원 동안 혈관재개통이 이루어진다면, 또는 집에 퇴원하지 않고 다른 기관으로 전원한 후에 충족될 것이다;

[0902] · 음성 심장 바이오마커이며 급성 MI의 증거는 없다.

[0903] 일반적인 고려사항은 하기를 포함한다:

[0904] 허혈증에 대한 약물요법의 확대, 예컨대 정맥내 니트레이트 또는 증가된 용량의 β-차단제는 불안정 협심증의 진단을 보조하는 것으로 간주되어야 한다. 그러나, 범주 3 하에 열거된 임의의 추가 발견 없이 약물요법의 확대로 전형적인 제시 및 병원에의 입원은 단독으로는, 불안정한 협심증에 대한 입원으로서 분류를 보조하기에 충분하지 않을 것이다.

[0905] 불안정 협심증대상자가 불안정한 협심증이 의심되어 입원하고 후속 검사가 비심장 또는 비-허혈성 병인을 드러낸다면, 이 사건은 불안정성 협심증에 대한 입원으로서 기록되지 않았어야 한다. 심근경색의 기준을 만족시키는 잠재적 허혈 사건은 불안정 협심증으로 심사되지 않았어야 한다.

[0906] 불안정 협심증의 기준을 충족시키지 못한 환자에서 선택적 혈관재개통의 수행을 위한 계획된 입원 또는 재-입원은 불안정 협심증에 대한 입원으로 간주되지 않았어야 한다. 예를 들어: 관상동맥 혈관조영술을 위한 안정한 운동 협심증 및 긍정적인 외래환자 스트레스 검사에 의해 촉진된 PCI의 입원은 불안정 협심증에 대한 입원으로 간주되어서는 안되며; 또는 안정화되고, 배출되고, 이어서 혈관재개통을 위해 재입원된 불안정 협심증에 대한 기준을 만족시키는 환자의 재-입원은 불안정 협심증에 대한 제2 입원을 구성하지 않는다.

[0907] 우발적 관상동맥 질환이 발견되고 선택적인 카테터화를 겪고 후속해서 관상동맥 혈관재개통을 겪은 환자는 불안정 협심증에 대한 입원 평가변수를 만족시키는 것으로 간주되지 않았다.

[0908] 일과성 허혈 발작: 일과성 허혈성 발작(TIA)은 급성 경색없이 국소 뇌, 척수 또는 망막 허혈증에 의해 야기되는 신경 기능장애의 일시적인 에피소드(<24시간)로서 정의된다.

[0909] 뇌졸중: 뇌졸중은 국소 또는 전체 뇌, 척수 또는 망막 혈관 손상에 의해 야기되는 신경 기능장애의 급성 에피소드로서 정의된다.

[0910] 허혈성 뇌졸중: 허혈성 뇌졸중은 중추신경계 조직의 경색에 의해 야기되는 국소 뇌, 척추 또는 망막 기능장애의 급성 에피소드로서 정의된다. 출혈은 허혈성 뇌졸중의 결과일 수 있다. 이 상황에서, 뇌졸중은 출혈성 뇌졸중이 아닌 출혈성 변형이 있는 허혈성 뇌졸중이다.

[0911] 출혈성 뇌졸중: 출혈성 뇌졸중은 비외상성 뇌실질내, 뇌실내 또는 지주막하 출혈에 의해 야기되는 국소 또는 전체 뇌 또는 척수 기능장애의 급성 에피소드로서 정의된다. 그러나, T2-가중 MRI 영상, 경막하 및 경막외 출혈에서 보이는 미세출혈은 출혈성 뇌졸중으로 간주되지 않는다.

[0912] 불명의 뇌졸중: 미결정 뇌졸중은 출혈 또는 경색의 결과로 추정되는 뇌, 척수 또는 망막 혈관 손상에 의해 야기된 국소 또는 전체 신경 기능장애의 급성 에피소드로서 정의되지만 허혈성 또는 출혈성으로 범주화할 수 있는 정보가 불충분하다.

[0913] 뇌졸중 장애: 유효한, 타당한뇌졸중 장애는 모든 경우에, 전형적으로 각각의 방문 및 사건 후 90일째에 신뢰할 만하고 타당한 스케일로 측정되어야 한다. 예를 들어, 하기 표 13에서 제시된 변형된 랭킨 스케일은 이 요건을 해결하는 데 사용될 수 있다:

표 13. 환자에서 뇌졸중 장애를 평가하는 데 사용되는 랭킨 스케일

[0914]

스케일	장애
0	전혀 증상이 없음.
1	증상에도 불구하고 유의한 장애가 없음; 모든 통상적인 임무 및 활동을 수행할 수 있음.
2	약간의 장애, 모든 이전의 활동을 수행할 수 없으나 도움 없이 그 자신의 일을 돌볼 수는 있음.
3	중등 장애; 약간의 도움을 요하지만 도움 없이 걸을 수 있음.
4	중등 중증 장애, 도움 없이는 걸을 수 없고 도움 없이는 그 자신의 신체 요구에 참여할 수 없음.
5	중증 장애, 누워 있음, 실금, 및 지속적인 간호 및 보살핌을 요함.
6	사망

[0915] 추가 고려사항: 인지된 신경학적 기능장애 없이 혈관 중추신경계 손상의 증거가 관찰될 수 있다. 예는 미세-출혈, 침묵 경색 및 침묵 출혈을 포함한다. 경막하 혈종은 뇌졸중이 아닌 뇌내 출혈 사건이다. 일과성 허혈 발작과 허혈성 뇌졸중의 구별은 경색의 존재이다. 증상의 지속성은 급성 경색의 허용 가능한 지표이다.

[0916] 심부전 사건의 정의: 하기 기준을 모두 만족시키는 사건으로서 정의된다:

[0917] · 환자는 HF의 1차 진단으로 병원에 입원한다;

[0918] · 환자의 입원 기간은 적어도 24시간 연장된다(또는 병원 입원 및 퇴원 시간을 이용할 수 없는 경우 달력 날짜 변경);

[0919] · 환자는 하기 중 적어도 하나를 포함하여 제시 시 HF로 인해 입증된 새로운 또는 악화하는 증상을 나타낸다: 호흡 곤란(운동이 있는 호흡 곤란, 휴식중 호흡 곤란, 좌위호흡(orthopnea), 발작성 야행성 호흡 곤란), 저하된 운동 내성, 피로, 또는 악화된 말단-기관 관류 또는 부피 오버로드의 기타 증상(프로토콜에 의해 명시되고 설명되어야 함);

[0920] · 환자는 하기를 포함하여, 적어도 2개의 신체 검사 결과 또는 1개의 신체 검사 결과 및 적어도 하나의 검사실 기준으로 구성되는 새로운 HF 또는 악화되는 HF의 객관적인 증거를 가진다:

[0921] o 새로운 또는 악화된 것을 포함하여 심부전으로 인한 것으로 간주되는 신체 검사 결과: 말초 부종, 복부 팽창 또는 복수(1차 간 질환이 없는 경우) 증가, S_3 갤럽, 체액 체류와 관련된 것으로 생각되는 임상적으로 유의하거나 빠른 체중 증가; 또는

[0922] o 제시 후 24시간 이내에 수득된다면, 하기를 포함하는 새로운 또는 악화하는 HF의 검사실 증거: 심부전의 대상부전(decompensation)과 일치하는 증가된 B-형 나트륨이뇨 펩타이드(BNP)/N-말단 pro-BNP(NT-proBNP) 농도(예컨대 BNP> 500 pg/mL 또는 NT-proBNP > 2,000 pg/mL). 만성적으로 상승된 나트륨이뇨 펩타이드를 가진 환자의 경우, 유의한 증가는 기준선, 폐 울혈의 방사선학적 증거, 또는 임상적으로 유의한 좌심실 또는 우심실 충전 압력 또는 낮은 심박출량의 비-침습적 또는 침습적 진단 증거보다 높은 것으로 주지되어야 한다. 예를 들어, 심장 초음파 기준은 하기를 포함할 수 있었다: E/e' > 15 또는 D-우성 폐정맥 유입 패턴, 흡기 시 최소한의 붕괴와 함께 흉막 하대 정맥, 또는 저하된 좌심실 유출로(LVOT) 분(minute) 뇌졸중 거리(시간 속도 적분[TVI]) 또는 폐모세관 쐐기 압력(폐동맥 폐색 압력) ≥ 18 mmHg, 중심 정맥압 ≥ 12 mmHg 또는 심장 지수 <2.2 L/분/m^2을 나타내는 우측 카테터화.

[0923] · 환자는 하기 중 적어도 하나를 포함하여, 특이적으로 HF에 대한 치료의 개시 또는 강화를 받는다: 구강 이뇨 요법, 정맥 이뇨 요법, 이노트로프(inotrope) 또는 혈관확장제 요법에서 유의한 증가, 또는 기계적 또는 외과적 중재. 기계적 순환 보조(예를 들어, 대동맥내 풍선 펌프, 심실 보조 장치) 및/또는 기계적 유체 제거(예를 들어, 초여과, 혈액여과, 투석)를 포함한 기계적 또는 외과적 중재.

[0924] 새로운 심부전/입원을 요하지 않는 심부전: 하기 중 모두를 만족시키는 사건으로서 정의된다: 환자는 HF의 1차 진단을 위해 긴급하고 예정되지 않은 사무실/연습 또는 응급실 방문을 갖지만, HF 입원 기준을 만족시키지 않는다; HF 입원의 모든 징후와 증상은 상기 A 심부전 입원에 정의된 바와 같이 만족되어야 한다; 및 구강 이뇨 요법을 제외하고 상기 섹션에서 상술된 바와 같이, 환자는 충분하지 않은, 특이적으로 HF에 대한 치료의 개시 또는 강화를 받는다.

[0925] 중재적 심장학 정의

[0926] 임상 정의:

[0927] 임상적으로-유도된 표적 병변 혈관재개통: 표적 병변 직경 협착이 정량적 관상동맥 혈관조영술(QCA)에 의해 > 50%이고 대상자가 다른 본래의 관상동맥 또는 바이패스 이식 병변에 의해 설명될 수 없는 임상적 또는 기능적 허혈증을 갖는 경우, 혈관재개통은 임상적으로-유도된다. 임상적 또는 기능적 허혈증은 임의의 하기를 포함한다: 아마도 표적 혈관과 관련된 협심증의 이력; 아마도 표적 혈관과 관련된 휴식중(심전도 변화) 또는 운동 검사 동안(또는 동등한) 허혈증의 객관적인 징후; 임의의 침습성 기능 진단 검사의 비정상적인 결과(예를 들어, 관상동맥 유량(CFR) 또는 분별 유량(FFR)).

[0928] 비-표적 병변 및 비-표적 병변 혈관재개통: 각각 혈관재개통이 시도되지 않는 병변 또는 혈관재개통이 비-연구 장치를 사용하여 수행되는 병변.

[0929] 비-표적 혈관 및 비-표적 혈관 혈관재개통: 혈관재개통이 시도되지 않은 용기 또는 혈관재개통이 비-연구 장치를 사용하여 수행되는 용기.

[0930] 경피 관상동맥 중재(PCI) 상태는 하기를 포함한다:

[0931] • 선택적: 외래 환자 또는 후속 입원 중에 심근경색(MI) 또는 사망의 유의한 위험 없이 절차가 수행될 수 있다. 안정적인 입원 환자의 경우, 스케쥴의 편의와 예약 용이성때문에 이 입원 중에 절차가 수행되며, 환자의 임상 상황이 퇴원 전의 절차를 필요로 하기 때문이 아니다.

[0932] • 긴급: 심근 허혈증, MI, 및/또는 사망의 위험도가 존재한다는 유의한 우려 때문에 입원 환자 및 퇴원 전에 절차를 수행해야 한다. 심장 카테터화 요청 시 외래 환자 또는 응급실에 있는 환자는 임상적 제시에 기초하여 병원 입원을 보증할 것이다.

[0933] • 응급 상황: 진행중인 심근 허혈증 및/또는 MI로 인해 사망에 이를 수 있는 실질적인 우려 때문에 가능한 빨리 절차를 수행해야 한다. "가능한 한 빨리"는 업무 시간 동안 다음의 이용 가능한 방에서 이 절차를 즉시 수행하기 위해 예정된 사례를 취소하거나 통화 팀이 업무외 동안에 발생하는 활성화할 수 있는 충분한 시력이 있는 환자를 지칭한다.

[0934] • 구제: 절차는 최후의 수단이다. PCI가 시작될 때(즉, 제1 가이드 와이어 또는 관상동맥내 장치가 기계적인 혈관재개통을 목적으로 관상동맥 또는 바이패스 이식으로 도입되는 시간) 또는 사례의 시작 전 마지막 10분 이내에 또는 사례의 진단 부분 동안에 환자는 심인성 쇼크에 있고, 상기 환자는 흉부 압박을 받거나 예상치 못한 순환 보조(예를 들어, 대동맥내 풍선 펌프, 체외 기계적 산소 공급 또는 심폐 보조)를 받고 있었다.

[0935] 경피 관상동맥 중재(PCI): 혈관 성형술 가이드 와이어, 풍선 또는 기타 장치(예를 들어, 스텐트, 아테롬절제술 카테터, 근접요법 전달 장치 또는 혈전제거술 카테터)를 기계적 관상동맥 혈관재개통을 위해 본연의 관상동맥 또는 관상동맥 바이패스 이식에 배치한다. 혈관내 초음파, CFR 또는 FFR을 사용한 관상동맥 병변의 중증도 평가에서 가이드 와이어 삽입은 PCI로 간주되지 않았다.

[0936] 말초 혈관 중재 정의:

[0937] 말초 혈관 중재 정의: 말초 혈관 중재는 말초 동맥 또는 정맥 혈류를 향상시키거나 그렇지 않으면 혈관 도관을 변형시키거나 수정하도록 설계된 카테터-기초 또는 공개 외과적 시술이다. 시술은 풍선 혈관성형술, 스텐트 배치, 혈전제거술, 색전제거술, 아테롬절제술, 해부 수복, 동맥류 배제, 투석 도관 치료, 다양한 장치 배치, 혈관내 혈전용해술 또는 기타 약리요법, 개복술 바이패스 또는 수정을 포함할 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 일반적으로, 경피 말초 혈관 중재를 수행하려는 의도는 말초 동맥 또는 정맥에 가이드 와이어를 삽입하는 것으로 표시된다. 표적 혈관(들) 및 혈관재개통 시술의 유형(예를 들어, 수술 바이패스, 혈전제거술, 동맥내막절제술, 경피 혈관성형술, 스텐트 배치, 혈전색전술 및 혈전용해술)이 명시되고 기록되어야 한다. 간략화를 위해, 이 정의는 두개외 관상동맥 및 기타 비-심장 동맥 및 정맥에 적용되며 두개내 혈관 및 림프를 배제한다.

[0938] 시술 상태는 하기를 포함한다:

[0939] • 비-선택적: 비-선택적 시술은 응급 및 긴급 시술을 포함한다. 비-선택적 시술은 시술이 임박해야 한다는 임상적 합의가 있기 때문에 지체없이 수행되는 시술이다. 비-선택적 시술은 환자의 불안정성, 의학적 질병의 긴급성 또는 위협 병변의 불안정성을 내포한다.

[0940] o 응급 상황: 의학적 질병의 급성 성질(예를 들어, 급성 사지 허혈증, 급성 대동맥 박리) 및 치료의 일시적 지연과 연관된 증가된 이환율 또는 사망률로 인해 즉시 수행되는 시술.

[0941] o 긴급: 긴급 시술은 응급이지 않지만 적시(≤ 24시간)에 수행되어야 하는 시술이다(예를 들어, 급성 사지 허혈증의 초기 치료 후 안정화되었던 환자, 그리고 결정적 시술이 다음 24시간 이내에 발생해야 하는 임상적 합의가 있음).

[0942] • 선택적: 선택적 시술은 일정이 잡혀 있고 안정한 질환을 갖는 환자에서, 또는 계획된 시술과 연관된 긴급 및/또는 증가된 이환율 또는 사망률이 없는 환자에서 수행되는 시술이다.

[0943] 임의의 혈관재개통 시술의 정의: 임의의 혈관재개통은 관상동맥, 말초 동맥 또는 경동맥의 경피적 또는 외과적 중재를 비롯하여 허혈증을 치료하거나 주요 허혈 사건을 예방하기 위해 수행되는 모든 동맥 혈관 중재를 포함한다. 동맥류 수복, 해부 수복, 동맥-정맥 누공 또는 이식편 배치나 수복, 또는 고혈압 또는 신장 기능장애에 대

한 신장 동맥 중재는 포함되지 않는다.

[0944] 입원을 요하는 심장 부정맥의 정의: 하기 중 임의의 하나를 포함하는, 치료에 대한 마지막 에피소드 동안 또는 이의 종료 후 24시간 이내에 입원(≥24시간)을 초래하거나 치료를 위해 계속된 입원을 요하는 부정맥:

[0945] · 심방 부정맥 - 심방 세동, 심방 조동, 심근-버전, 약물 요법을 요하거나 1분 넘게 지속되는 상심실성 빈맥;

[0946] · 심실 부정맥 - 심실-버전 및/또는 정맥 항부정맥을 요하는 심실 빈맥 또는 심실 세동; 및/또는

[0947] · 서맥부정맥 - 고급 AV 차단(3-도(degree) AV 차단 또는 2-도 AV 차단으로 정의됨), 연접(junctional) 또는 심실 탈출 리듬 또는 증증 부비동 서맥(전형적으로 심박수 <30 bpm). 서맥은 일시적 또는 영구적 조율을 요한다.

[0948] 심장 마비(돌연 심장사)의 정의: 심장 기계 활동의 중지로 인한 갑작스럽고 예상치 못한 사망으로, 추정된 심장 병인의 검출 가능한 맥박의 부재, 무응답 및 무호흡(또는 고통스러운 호흡 곤란)의 부재에 의해 확증된다. 병원 기록 및 부검 데이터를 포함한 이용 가능한 정보에 기초하여 정지가 일어난다면 이러한 정지는 심장(심장병과 관련이 있는)인 것으로 추정된다. 심장 마비는 추가로 하기 중 어느 하나로 세분된다: 목격됨(witnessed), 심혈관 이외의 명백한 원인이 없는 경우, 새로운 증상의 발증으로부터 60분 이내에 발생함; 또는 비목격됨(unwitnessed), 기존의 다른 비-심혈관 사망 원인이 없는 경우, 생존하는 것으로 관찰되는 24시간 이내;

[0949] 심장 마비의 비-심장 원인, 예컨대 약물 과용, 자살, 익사, 저산소증, 외식, 뇌혈관 사고, 지주막하 출혈 또는 외상은 존재하지 않아야 한다.

[0950] 소생된 심장 마비의 정의: 소생된 심장 마비는 하기 중 둘 모두의 회복이 존재하는 경우에 존재한다: 자발적 순환의 회복을 초래하는 조직화된 전기적 활동 및 조직화된 기계적 활동(소생 노력의 개시 후 임의의 시기에 측정 가능한 맥박 및 혈압의 입증된 존재로서 정의됨).

[0951] 대사 증후군의 진단 기준: 대사 증후군의 진단은 표 1에서 정의되고 하기에 열거된 바와 같은 파라미터의 컷포인트, 및 표 14에 의해 더 가이드된 허리 둘레 컷포인트와 함께 하기 기준을 사용하여 하기 5 가지 구체적인 구성요소 중 3 가지의 존재를 필요로 한다.

[0952] · 모든 여성, 및 아시아인, 히스패닉계 또는 라틴계 남성의 경우 허리 둘레가 ≥35 인치(88 cm)이고 다른 모든 남성의 경우 허리 둘레가 ≥40 인치(102 cm);

[0953] · 상승된 TG(TG ≥150 mg/dL);

[0954] · 감소된 HDL-C(남성의 경우 HDL-C <40 mg/dL; 여성의 경우 HDL-C <50 mg/dL);

[0955] · 상승된 혈압(수축기 ≥130 mmHg 및/또는 이완기 ≥85 mmHg), 또는 고혈압 병력이 있는 항고혈압제 요법; 및

[0956] · 상승된 공복 포도당(공복 포도당 ≥100 mg/dL) 또는 상승된 포도당에 대한 약물 요법.

표 14. 기구 및 집단에 의한 복부 비만에 대한 현재 권고된 허리 둘레 역치.

기구	집단(기준)	허리 둘레 역치	
		남성(cm)	여성(cm)
IDF (4)	유로피드(Europid)	≥94	≥80
WHO (7)	코카서스인	≥94 (증가된 위험도)	≥80
		≥102 (여전히 더 높은 위험도)	≥88
AHA/NHLBI (ATP III)*	미국	≥102	≥88
캐나다 보건부	캐나다	≥102	≥88
유럽 심혈관 학회	유럽인	≥102	≥88
IDF	아시아인 (일본인 포함)	≥90	≥80
WHO	아시아인	≥90	≥80
일본 비만 학회	일본인	≥85	≥90
협동조합 전담반	중국인	≥85	≥80
IDF	중동, 지중해	≥94	≥80
IDF	사하라 사막 이남 아프리카인	≥94	≥80
IDF	에스닉 중남미 아메리카인	≥90	≥80

IDF=국제 당뇨병 연맹; WHO=세계 보건 기구; AHA/NHLBI (ATP III)=미국 심장 학회/국립 심장, 폐 및 혈액 연구소 성인 치료 패널 III;
* 대사 증후군에 대한 최근의 AHA/NHLBI 가이드라인은 남성에서 ≥94 cm 및 여성에서 ≥80 cm 의 허리 둘레 역치에서 심혈관 질환 및 당뇨병에 대한 증가된 위험도를 인지하고, 이들을 증가된 인슐린 내성을 갖는 개체 또는 집단에 대한 선택적인 컷 포인트로서 식별한다.

[0957]

[0958] 통계학적 분석

[0959] 이 사건-유도 시험에서, 위약군보다 AMR101 군에서 1차 복합 평가변수의 15% 더 낮은 위험도를 검출하기 위해 대략 1612건의 심사 1차 평가변수 사건이 90%의 검정력을 제공하는 데 필요할 것으로 추정되었다. 그 결과, 이는 대략 7990명의 환자가 1차 평가변수의 수에 도달하는 것으로 추정된 샘플 크기를 초래하였다. 1차 효능 분석은 무작위배정으로부터 1차 복합 평가변수의 임의의 구성요소의 제1 발생까지의 시간에 기초하였다. 1차 평가변수에서 AMR101을 투여할 때의 상대 위험도 감소가 유의한 경우(최종 양면 알파 수준 = 0.0437; 두 프로토콜 사전-명시된 중간 효능 분석을 고려한 후 Lan-DeMets 알파-소비 함수를 사용하여 생성된 오브라이언-플레밍 경계로부터 결정됨), 계층적 방식으로, 핵심 2차 평가변수 및 다른 사전명시된 2차 평가변수는 0.0437의 동일한 최종 알파 수준에서 시험되어야 했다. 모든 1차 효능 분석은 치료-의향 원칙을 따랐다. HR 및 95% CI는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 생성되었고, 심혈관 위험도 범주, 지리학적 지역 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화되었다. 로그-순위 P 값은 3개의 무작위배정 인자에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고되어, 2개의 치료군에서 사건의 시기를 평가하였다.

[0960] 결과

[0961] 대상자 분포: 치료군에 의한 대상자 분포는 도 2에 도시되어 있다. 총 19,212명의 환자가 스크리닝되었고, 그 중 8,179명(43%)이 무작위배정되었다. 데이터베이스 잠금 시, 중요한 상태는 99.8%에서 이용 가능하였으며; 152명 (1.9%)의 환자가 최종 연구 방문을 완료하지 않았고, 578명(7.1%)의 환자가 동의를 철회하였다. 인구통계학적 및 기준선 질환 특징: 무작위배정된 환자들 중 2차 예방(즉, 확립된 심혈관 질환을 가진 환자)에 기초하여 70.7%가 등록되었고 1차 예방(즉, 진성 당뇨병 및 적어도 하나의 추가 위험도 인자를 가진 환자)에 대해 29.3%가 등록되었다. 중앙값 연령은 64세였고, 28.8%는 여성이며 38.5%는 미국 출신이었다. 기준선에서, LDL-콜레스테롤의 중앙값은 75.0 mg/dL이며, HDL-콜레스테롤은 40.0 mg/dL이고, 트리글리세라이드는 216.0 mg/dL이었다. 환자의 기준선 특징은 하기 표 16에 제공된다.

표 16. ITT 집단의 인구통계학적 및 무작위배정 계층화 정보

	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)
연령 (세), 중앙값 (Q1-Q3)	64.0 (57.0 - 69.0)	64.0 (57.0 - 69.0)
여성, (n %)	1162 (28.4%)	1195 (29.2%)
백인이 아님, (n %)	398 (9.7%)	401 (9.8%)
연령 ≥65 세, n (%)	1857 (45.4%)	1906 (46.6%)
남성, n (%)	2927 (71.6%)	2895 (70.8%)
백인, n (%)[1]	3691 (90.3%)	3688 (90.2%)
BMI (kg/m^2), 중앙값 (Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.5)	30.8 (27.9 - 34.7)
BMI ≥30 (kg/M^2), n (%)	2331 (57.0%)	2362 (57.8%)
지리학적 지역, n (%)		
서구화됨 [2]	2906 (71.1%)	2905 (71.0%)
동유럽 [3]	1053 (25.8%)	1053 (25.7%)
아시아 태평양 [4]	130 (3.2%)	132 (3.2%)
CV 위험도 범주, n (%)		
2 차 예방	2892 (70.7%)	2893 (70.7%)
1 차 예방	1197 (29.3%)	1197 (29.3%)
에제티미베 사용, n (%)	262 (6.4%)	262 (6.4%)
스타틴 강도, n (%)		
저	254 (6.2%)	267 (6.5%)
중	2533 (61.9%)	2575 (63.0%)
고	1290 (31.5%)	1226 (30.0%)
결측	12 (0.3%)	22 (0.5%)
당뇨병, n (%)		
I 형 당뇨병	27 (0.7%)	30 (0.7%)
II 형 당뇨병	2367 (57.9%)	2363 (57.8%)
기준선에서 당뇨병 없음	1695 (41.5%)	1694 (41.4%)
데이터 결측	0	3 (0.1%)

[0962]

hsCRP (mg/L), 중앙값 (Q1-Q3)	2.2 (1.1 - 4.5)	2.1 (1.1 - 4.5)
트리글리세라이드 (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)
HDL-C (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	40.0 (34.5 - 46.0)	40.0 (35.0 - 46.0)
LDL-C (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	74.0(61.5-88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)
트리글리세라이드 범주		
<150 mg/dL	412 (10.1%)	429 (10.5%)
150 내지 < 200 mg/dL	1193 (29.2%)	1191 (29.1%)
≥ 200 mg/dL	2481 (60.7%)	2469 (60.4%)
트리글리세라이드 ≥ 200 mg/dL 및 HDL-C ≤ 35 mg/dL	823 (20.1%)	794 (19.4%)
EPA (μg/mL), 중앙값 (Q1-Q3)	26.1 (17.1 - 40.1)	26.1 (17.1 - 39.9)

일반적으로, 기준선 값은 무작위배정 전에 수득된 마지막 비-결측 측정으로서 정의된다. 분취 초원심분리를 통해 수득된 기준선 LDL-C 값은 이 값이 결측되지 않는 한, 사용되었다. LDL-C 분취 초원심분리 값이 결측된다면, 다른 LDL-C 값이 사용되었고, 이때 값의 우선 순위는 LDL-C 직접 측정으로부터 수득된 값, 뒤이어 프로드왈드 계산(TG < 400 mg/dL 을 갖는 환자에 대해서만)에 의해 도출된 LDL-C, 및 최종적으로 존스 홉킨스 대학교 시험자에 의해 공개된 계산을 사용하여 도출된 LDL-C 이었다.22 방문 1 및 방문 1.1 에서 직접 LDL-C 는 동일한 방문에서 TG >400 mg/dL 이라면 사용되었다. 모든 잔여 방문에서 LDL-C 는 동일한 방문에서 TG >400 mg/dL 이라면 직접 LDL-C 에 의해 또는 분취 초원심분리에 의해 측정되었다. 모든 다른 지질 및 지질단백질 마커 파라미터에 대해, 가능한 곳이라면 어디서나, 기준선은 방문 2(0 일째) 값 및 선행 방문 1(또는 방문 1.1) 값의 산술 평균으로서 도출되었다. 이들 값 중 하나만 적용 가능하다면, 단일 적용 가능한 값은 기준선으로서 사용되었다. $p < 0.05$ 로서 군 사이에 유일한 유의한 기준선은 LDL-C($p = 0.03$)였다.
[1] 인종은 시험자에 의해 보고된 바와 같다.
[2] 서구화된 지역은 오스트레일리아, 캐나다, 네덜란드, 뉴질랜드, 미국 및 남아프리카를 포함한다.
[3] 동유럽 지역은 폴란드, 루마니아, 러시아 연방 및 우크라이나를 포함한다.
[4] 아시아 태평양 지역은 인도를 포함한다.

[0963]

[0964] 중앙값 시험 추적관찰 기간은 4.9년이었고, 최대 6.2년이었다. 기준선으로부터 1년까지의 트리글리세라이드의 중앙값 변화는 AMR101 군에서 -18.3%(-39.0 mg/dL)이고 위약군에서 +2.2%(4.5 mg/dL)였으며; 핫지스-레만 접근법을 사용하여 추정된 기준선으로부터의 중앙값 감소는 위약군(44.5 mg/dL[0.50 mmol/L] 더 큰 감소; P<0.001)에서보다 AMR101 군에서 19.7% 더 컸다. 기준선으로부터 LDL 콜레스테롤 수준의 중앙값 변화는 AMR101 군에서 3.1%(2.0 mg/dL[0.05 mmol/L])의 증가 및 위약군에서 10.2%(7.0 mg/dL[0.18 mmol/L])의 증가였고 - 위약보다 AMR101을 이용하면 6.6%(5.0 mg/dL [0.13 mmol/L]) 더 낮은 증가가 있었다(P<0.001).

[0965] 1차 복합 평가변수의 분석:

[0966] 총 1606건의 심사 1차 평가변수 최초 사건이 존재하였다. 표 17 및 도 3a는 확장된 y 축 상에서 데이터를 보여주는 인셋(inset)과 함께 AMR101 및 위약군에서 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 제1 발생까지의 시간의 1차 효능 평가변수에 대한 카플란-마이어 사건 곡선을 도시한다. 모든 환자는 분석에 포함되었고, 1 가지 초과의 유형의 평가변수 사건을 경험하는 환자는 각각의 사건 유형에서 이들의 제1 발생에 대해 카운트되었다. 도 3a에 도시된 바와 같은 1차 평가변수는 중앙값 추적관찰 4.9년에 걸쳐 4.8%(95% CI, 3.1-6.5%)의 절대 위험도 감소(AAR) 및 21(95% CI, 15-33)의 치료에 필요한 수(NNT: number needed to treat)에 대해 17.2%의 AMR101 환자 대 22.0%의 위약 환자(HR, 0.75; 95% CI, 0.68-0.83; P<0.001)에서 발생하였다. 유사하게는, 도 3b는 시간 경과에 따른 1차 조성물 평가변수의 누적 발생빈도의 카플란-마이어 추정치를 도시한다. 유의하게는, 도 3b는 5년의 경과에 걸쳐 1차 복합 평가변수에 대한 25% 상대 위험도 감소를 나타낸다.

표 17. 무작위배정 일자로부터 1 차 복합 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석(ITT 집단)

평가변수 통계학	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)
1 차 복합 평가변수, n(%)[1]	705 (17.2)	901 (22.0)
치료 비교 [2]		
로그-순위 검정으로부터의 P-값	0.00000001	
HR (95% CI) AMR101/위약	0.752 (0.682 – 0.830)	
1 차 평가변수에 기여하는 구성요소, n(%)[3]		
CV 사망 [4]	137 (3.4)	149 (3.6)
비치명적 MI[5]	205 (5.0)	280 (6.8)
비치명적 뇌졸중	80 (2.0)	105 (2.6)
관상동맥 혈관재개통	189 (4.6)	244 (6.0)
불안정 협심증에 대한 입원	94 (2.3)	123 (3.0)

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; ECG =심전도; HR =위험비; ITT=치료 의향; MI =심근경색.

주석: 사건을 갖는 환자의 수(n)는 각각의 치료군 내의 ITT 집단 내의 환자의 수(N)이다.

1 1 차 복합 평가변수는 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되는 CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 불안정 협심증에 대한 입원을 포함한다.

2 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

3 1 차 평가변수에 기여하는 환자의 제 1 무작위배정-후 사건의 발생에 기초한다.

4 CV 사망은 심사된 CV 사망 및 인과 관계가 미정인 사망을 포함한다.

5 비치명적 MI 는 침묵 MI 를 포함하며, 이는 침묵 MI 를 나타내는 제 1 무작위배정-후 ECG 추적 일자에 발생하는 것으로 가정되었다.

[0967]

[0968] 도 4는 각각의 개별적인 평가변수의 최초 사건까지의 시간으로서 분석된 1차 평가변수의 개별 구성요소를 열거한다. 1차 복합 평가변수 사건(심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 제1 발생까지의 시간)에 대한 HR 및 95% CI는 도 4에 처음 도시된다. 1차 복합 평가변수 사건에 기여하는지의 여부에 관계없이, 각각의 유형의 개별적인 1차 평가변수 구성요소 사건의 제1 발생까지의 시간에 대한 HR 및 95% CI는 도 4 아래에 별도로 도시된다.

[0969] 전체적으로, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 22.0%(901/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 17.2%(705/4089)에서 발생하였다(0.752의 HR[95% CI: 0.682 내지 0.830; p=0.00000001]; 24.8%의 상대 위험도 감소[RRR] 및 21의 치료에 필요한 수[NNT]). 그러므로, 1차 평가변수가 충족되었다. 위약보다는 AMR101에서 주요 CV 이상반응(즉, 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되는 CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 불안정 협심증에 대한 입원)의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도가 존재하였다.

[0970] 1차 평가변수의 민감도 분석

[0971] ITT 집단 및 mITT 집단에 대한 민감도 분석은 원인 불명의 사망, 시험약 중단, 시험약 중단 +30일, 마지막 정상 ECG에서의 침묵 MI, 및 마지막 정상 ECG 일자와 최초 적응적(indicative) ECG 일자 사이의 중간점에서의 침묵 MI에 대해 환자를 검열하였다. 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, 위약보다는 AMR101에서 주요 CV 이상반응의 위험도가 유의하게 더 낮았다. 1차 분석에 대해 수행된 바와 같이, 사건까지의 시간 분석은 ITT 집단에 대해 1-년 및 2-년 랜드마크에서 수행되었다. 2-년 랜드마크에서, 위약보다는 AMR IOI에서 주요 CV 이상반응의 위험도가 유의하게 더 낮았다(0.799의 HR [95% CI: 0.693 내지 0.920; p=0.0017]).

[0972] 핵심 2차 평가변수의 분석:

[0973] 표 18 및 도. 5a는 확장된 y 축 상에서 데이터를 보여주는 인셋과 함께 AMR101 및 위약군에서 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 제1 발생까지의 시간의 주요 2차 효능 평가변수에 대한 카플란-마이어 사건 곡선을 도시한다. 모든 환자는 분석에 포함되었고, 1 가지 초과의 유형의 평가변수 사건을 경험하는 환자는 각각의 사건 유형에서 이들의 제1 발생에 대해 카운트되었다. 도 5a에 도시된 바와 같은 핵심 2차 효능 평가변수는 중앙값 추적관찰 4.9년에 걸쳐 3.6% (95% CI, 2.1-5.0%)의 절대 위험도 감소(AAR) 및 28 (95% CI, 20-47)의 치료에 필요한 수에 대해 11.2%의 AMR101 환자 대 14.8%의 위약 환자 (HR, 0.74, 95% CI 0.65-0.83,

P<0.001)에서 발생하였다. 유사하게는, 도 5b는 시간 경과에 따른 핵심 2차 조성물 평가변수의 누적 발생빈도의 카플란-마이어 추정치를 도시한다. 유의하게는, 도 5b는 5년의 경과에 걸쳐 핵심 2차 조성물 평가변수에 대한 26% 상대 위험도 감소를 나타낸다.

표 18. 무작위배정 일자로부터 1 차 복합 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석(ITT 집단).

평가변수 통계학	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)
핵심 2 차 복합 평가변수, n (%)[1]	459 (11.2)	606 (14.8)
치료 비교 [2]		
로그-순위 검정으로부터의 P-값	0.0000006	
HR (95% CI) AMR101/위약	0.735 (0.651 – 0.830)	
핵심 2 차 평가변수에 기여하는 구성요소, n(%)[3]		
CV 사망 [4]	149 (3.6)	167 (4.1)
비치명적 MI[5]	230 (5.6)	325 (7.9)
비치명적 뇌졸중	80 (2.0)	114 (2.8)

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; ECG =심전도; HR =위험비; ITT=치료 의향; MACE = 주요 관상동맥 이상반응(major adverse coronary event); MI =심근경색.
주석: 사건을 갖는 환자의 수(n)는 각각의 치료군 내의 ITT 집단 내의 환자의 수(N)이다.
1 핵심 2 차 복합(즉, 강성(hard) MACE) 평가변수는 CV 사망, 비치명적 MI, 및 비치명적 뇌졸중을 포함한다.
2 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.
3 핵심 2 차 평가변수에 기여하는 환자의 제 1 무작위배정-후 사건의 발생에 기초한다.
4 CV 사망은 심사된 CV 사망 및 인과 관계가 미정인 사망을 포함한다.
5 비치명적 MI 는 침묵 MI 를 포함하며, 이는 침묵 MI 를 나타내는 제 1 무작위배정-후 ECG 추적 일자에 발생하는 것으로 가정되었다.

[0974]

[0975] 전체적으로, 핵심 2차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 14.8%(606/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 11.2%(459/4089)에서 발생하였다(0.735의 HR[95% CI: 0.651 내지 0.830; p=0.0000006]; 26.5%의 RRR 및 28의 NNT). 그러므로, 핵심 2차 평가변수가 충족되었다. 위약보다는 AMRIOI에서 강성 MACE 사건(CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중)의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도가 존재하였다.

[0976] 2차 평가변수의 민감도 분석

[0977] 1차 분석에 대해 수행된 바와 같이, 탐색적 사건까지의 시간 분석은 ITT 집단에 대해 핵심 2차 평가변수에 대한 1-년 및 2-년 랜드마크에서 수행되었다. 2-년 랜드마크에서, 위약보다는 AMR101에서 주요 CV 이상반응의 위험도가 유의하게 더 낮았다(0.831의 HR [95% CI: 0.691 내지 0.998; p=0.00469]).

[0978] 1차 및 핵심 2차 평가변수의 개별 구성요소

[0979] 각각 독립적인 평가변수(예를 들어, 동일한 환자에 대한 임의의 다른 평가변수의 제1 발생까지의 시간에 관계없이 비치명적 MI의 제1 발생까지의 시간)로서 분석된, 1차 및 핵심 2차 평가변수의 개별 구성요소의 분석의 포레스트 플롯은 도 6에 제시된다. AMR101과 AMR101에 유리한 위약 사이의 통계학적으로 유의한 차이가 1차 및 핵심 2차 평가변수의 각각의 개별 구성요소에서 관찰되었다.

[0980] 사망 또는 비치명적: 심근경색의 복합: CV 사망 또는 비치명적 MI는 위약군 내 환자 중 12.4%(507/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 9.6%(392/4089)에서 발생하였다(0.753의 HR[95% CI: 0.660 내지 0.859; p<0.0001]). 그러므로, 위약보다는 AMR101에서 CV 사망 또는 비치명적 MI의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도가 존재하였다.

[0981] 치명적 또는 비치명적 심근경색: 임의의 MI(침묵 MI를 포함하여 치명적 또는 비치명적 MI)는 위약군 내 환자 중 8.7%(355/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 6.1%(250/4089)에서 발생하였다(0.688의 HR[95% CI: 0.585 내지 0.808; p<0.0001]). 그러므로, 위약보다는 AMR101에서 임의의 MI의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도가 존재하였다. 침묵 MI는 AMR101 군 내 환자 중 0.7%(27/4089) 및 위약군 내 환자 중 0.7%(29/4090)에서 발생

하였다(p=0.7590).

[0982] 응급 또는 긴급 관상동맥 혈관재개통: 비선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 관상동맥 혈관재개통의 복합으로서 표시됨)은 위약군 내 환자 중 7.8%(321/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 5.3%(216/4089)에서 발생하였다(0.653의 HR[95% CI: 0.550 내지 0.776; p<0.0001]). 그러므로, 위약보다는 AMR101에서 비선택적 관상동맥 혈관재개통의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도가 존재하였다.

[0983] 심혈관 사망: CV 사망은 위약군 내 환자 중 5.2%(213/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 4.3%(174/4089)에서 발생하였다(0.803의 HR[95% CI: 0.657 내지 0.981; p=0.0315]). 그러므로, 위약보다는 AMR101에서 CV 사망의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도가 존재하였다. 심사된 원인 불명의 그리고 선행 1차 평가변수 사건이 없는 사망은 심사된 CV 사건과 함께 포함되는 것으로 여겨졌다.

[0984] 불안정 협심증에 대한 입원: 불안정 협심증에 대한 입원은 위약군 내 환자 중 3.8%(157/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 2.6%(108/4089)에서 발생하였다(0.679의 HR[95% CI: 0.531 내지 0.868; p=0.0018]). 그러므로, 위약보다는 AMR101에서 불안정 협심증에 대한 입원의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도가 존재하였다.

[0985] 치명적 또는 비치명적 뇌졸중: 치명적 또는 비치명적 뇌졸중은 위약군 내 환자 중 3.3%(134/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 2.4%(98/4089)에서 발생하였다(0.720의 HR[95% CI: 0.555 내지 0.934; p=0.0129]). 그러므로, 위약보다는 AMR101에서 치명적 또는 비치명적 뇌졸중의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도가 존재하였다.

[0986] 총 사망률, 비치명적 심근경색, 또는 비치명적 뇌졸중의 복합: 총 사망률, 비치명적 MI, 또는 비치명적 뇌졸중은 위약군 내 환자 중 16.9%(690/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 13.4%(549/4089)에서 발생하였다(0.772의 HR[95% CI: 0.690 내지 0.864; p<0.0001]). 그러므로, 위약보다는 AMR101에서 총 사망률, 비치명적 MI, 또는 비치명적 뇌졸중의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도가 존재하였다.

[0987] 총 사망률: 사전-명시된 계층에서 최종 2차 평가변수인 총 사망률은 위약군 내 환자 중 7.6%(310/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 6.7%(274/4089)에서 발생하였다(0.870의 HR[95% CI: 0.739 내지 1.023; p=0.0915]). 그러므로, 위약보다는 AMR101에서 총 사망률의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도는 존재하지 않았다.

[0988] 전체 사망(CV 사망, 비-CV 사망, 원인 불명의 사망, 및 총 사망률 포함)의 요약은 표 19에 제시된다.

표 19. 안전성 집단에 대한 전체 사망의 요약

사망의 요약 [1], n (%)	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)
총 사망률	274 (6.7)	310 (7.6)	584 (7.1)
CV 사망(원인 불명의 사망은 배제함)	138 (3.4)	180 (4.4)	318 (3.9)
비-CV 사망	100 (2.4)	97 (2.4)	197 (2.4)
원인 불명의 사망	36 (0.9)	33 (0.8)	69 (0.8)

약어: CV = 심혈관.

[0989] 주석: CV 사망(원인 불명의 사망은 배제함) 및 원인 불명의 사망은 CV 평가변수의 1 차 효능 분석을 위해 "CV 사망"과 조합되었다.

[0990] 기준선에서 진성 당뇨병 환자, 대사 증후군 환자, 및 당대사 장애 환자에서의 1차 평가변수

[0991] 기준선에서 진성 당뇨병 환자, 대사 증후군 환자, 및 당대사 장애 환자에서의 1차 평가변수의 분석 결과는 ITT 집단에 대해 표 20에 요약되어 있다.

표 20. 무작위배정 일자로부터 1 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석: 기준선에서 진성 당뇨병, 대사 증후군, 또는 당대사 장애를 갖는 환자 (ITT 집단)

			치료 비교 [1]	
기준선 조건 통계학	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	로그-순위 검정으로부터의 P-값	HR (95% CI) AMR101/위약
진성 당뇨병				
1 차 평가변수, n (%)[2]	433/2394 (18.1)	536/2393 (22.4)	<0.0001	0.769 (0.677 – 0.873)
대사 증후군				
1 차 평가변수, n (%)[2]	652/3792 (17.2)	829/3753 (22.1)	<0.0001	0.744 (0.671 – 0.824)
당대사 장애				
1 차 평가변수, n (%)[2]	257/1454 (17.7)	324/1517 (21.4)	0.0061	0.795 (0.675 – 0.937)

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; ECG =심전도; HR =위험비; ITT=치료 의향; MI =심근경색.

주석: 사건을 갖는 환자의 수(n)는 각각의 치료군 내의 기준선 조건을 갖는 ITT 집단 내의 사건을 갖는 환자의 수(N)이다. 환자는 하나 초과의 기준선 조건 범주에서 표시될 수 있다.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 1 차 평가변수에 기여하는 환자의 제 1 무작위배정-후 사건의 발생에 기초한다. 1 차 평가변수는 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되는 CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 불안정 협심증에 대한 입원을 포함한다. CV 사망은 심사된 CV 사망 및 인과 관계가 미정인 사망을 포함한다. 비치명적 MI 는 침묵 MI 를 포함하며, 이는 침묵 MI 를 나타내는 제 1 무작위배정-후 ECG 추적 일자에 발생하는 것으로 가정되었다.

[0992]

[0993] 기준선에서 당대사 장애를 갖는 환자에서의 핵심 2차 평가변수: 기준선에서 당대사 장애를 갖는 환자에서, 핵심 2차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 13.2%(201/1517)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 11.3%(164/1454)에서 발생하였다(0.829의 HR[95% CI: 0.675 내지 1.020]).

[0994] 3차 복합 효능 분석: 각각의 3차 복합 평가변수에 대한 사건 분석까지의 계층화된 시간의 요약은 표 21에 제시된다. 하기 3차 복합 평가변수에 대해, HR 및 95% CI는 위약보다는 AMR101에서 CV 사건의 유의하게 더 낮은 위험도를 시사한다:

[0995] · CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비치명적 뇌졸중, ≥ 24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥, 또는 심장 마비의 복합

[0996] · CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비-선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 분류로서 정의됨), 또는 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증의 복합

[0997] · CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비-선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 분류로서 정의됨), 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증, 비치명적 뇌졸중, 또는 중재, 예컨대 혈관성형술, 바이패스 수술 또는 동맥류 수복을 요하는 PVD의 복합

[0998] · CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함), 비-선택적 관상동맥 혈관재개통(응급 또는 긴급 분류로서 정의됨), 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증, 중재를 요하는 PVD, 또는 ≥ 24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥의 복합

표 21. 무작위배정 일자로부터 3 차 복합 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석(ITT 집단).

복합 평가변수, n (%)[2]	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	치료 비교 [1] 로그-순위 검정으로부터의 P-값	치료 비교 [1] HR (95% CI) AMR101/위약
CV 사망,[3] 비치명적 MI,[4] 비치명적 뇌졸중, 심장 부정맥, 또는 심장 마비	589 (14.4)	701 (17.1)	0.0004	0.82 (0.73 – 0.91)
CV 사망 [3], 비치명적 MI,[4] 비선택적(Non-Elective) 관상동맥 혈관재개통,[5] 또는 불안정 협심증 [6]	513 (12.5)	656 (16.0)	<0.0001	0.76 (0.68 – 0.85)
CV 사망 [3], 비치명적 MI,[4] 비선택적 관상동맥 혈관재개통,[5] 불안정 협심증,[6] 비치명적 뇌졸중, 또는 중재를 요하는 PVD	683 (16.7)	852 (20.8)	<0.0001	0.77 (0.70 – 0.86)
CV 사망 [3], 비치명적 MI,[4] 비선택적 관상동맥 혈관재개통,[5] 불안정 협심증,[6] 중재를 요하는 PVD, 또는 심장 부정맥	741 (18.1)	844 (20.6)	0.0019	0.86 (0.78 – 0.94)
총 사망률 또는 새로운 응급 CHF	393 (9.6)	431 (10.5)	0.1281	0.90 (0.78 – 1.03)
CV 사망 [3] 또는 새로운 응급 CHF	306 (7.5)	346 (8.5)	0.0808	0.87 (0.75 – 1.02)

약어: CHF = 울혈성 심부전; CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; ECG =심전도; HR =위험비; ITT=치료 의향; MI =심근경색; PVD = 말초 혈관 질환.

주석: 사건을 갖는 환자의 수(n)는 각각의 치료군 내의 ITT 집단 내의 환자의 수(N)이다.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 복합 평가변수에 기여하는 환자의 제 1 무작위배정-후 사건의 발생에 기초한다.

3 CV 사망은 심사된 CV 사망 및 인과 관계가 미정인 사망을 포함한다.

4 비치명적 MI 는 침묵 MI 를 포함하며, 이는 침묵 MI 를 나타내는 제 1 무작위배정-후 ECG 추적 일자에 발생하는 것으로 가정되었다.

5 응급 또는 긴급 분류의 복합으로서 표시됨.

[0999]

[1000] 사전명시된 하위군의 분석

[1001] 선택된 사전명시된 하위군에서, AMR101 및 위약군에서 선택된 사전명시된 하위군으로부터 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 제1 발생까지의 시간의 1차 효능 평가변수에 대한 상응하는 HR 및 95% CI와 함께 도 7 및 도 8에 도시된다. 선택된 사전명시된 하위군에서 핵심 2차 효능 결과는, AMR101 및 위약군에서 선택된 사전명시된 하위군으로부터 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 제1 발생까지의 시간의 핵심 2차 효능 평가변수에 대한 상응하는 HR 및 95% CI와 함께 도 9 및 도 10에 도시된다. 유의하게는, 도 7 내지 도 10은, 대상자의 기준선 트리글리세라이드 수준(예를 들어, ≥150 대 <150 mg/dL, 또는 ≥200 또는 <200 mg/dL)이 1차 또는 핵심 2차 효능 평가변수에 어떠한 영향을 갖지 않았음을 나타낸다.

[1002] 이러한 결론은, 1년째에 150 mg/dL 초과 또는 미만의 치료-중 트리글리세라이드 수준의 달성이 AMR101 대 위약의 효능에 영향을 주지 않았음을 보여주는 도 11a와 도 11b의 조합에 의해 더 입증된다. 특히, 도 11a 및 도 11b는, 1년째에 달성된 트리글리세라이드 수준(예를 들어, 150 mg/dL 초과 또는 미만)에 의한 1차 및 핵심 2차 평가변수를 도시한다(예를 들어, AMR101을 받은 1년 후 150 mg/dL 초과 또는 미만의 트리글리세라이드 수준을 갖는 환자). 도 11a는 1년째에 달성된 트리글리세라이드를 갖는 환자에 대한 AMR101 치료군 및 위약군에서 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 제1 발생까지의 시

간의 1차 평가변수에 대한 카플란-마이어 곡선이다. 역으로, 도 11b는 1년째에 달성된 트리글리세라이드를 갖는 환자에 대한 AMR101 치료군 및 위약군에서 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 제1 발생까지의 시간의 핵심 2차 평가변수에 대한 카플란-마이어 곡선이다. 중요하게는, 도 11a 및 도 11b는, 1년째에 대상자의 트리글리세라이드 수준에 관계없이, 대상자가 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 제1 발생까지의 시간에서 통계학적으로 유의한 감소를 경험하였음을 나타낸다. 무작위배정 후 1년째에 150 mg/dL, 또는 150 mg/dL 초과 또는 미만의 트리글리세라이드 수준의 달성 또한, 1차 또는 핵심 2차 효능 평가변수에 관해 위약과 비교하여 AMR101의 효능에 아무런 영향을 주지 않았다. 사후 분석에서, 위약을 받은 환자가 1년째에 LDL 콜레스테롤 수준의 증가를 가졌는지 또는 LDL 콜레스테롤 수준의 변화 또는 저하를 갖지 않았는지에 따라 위약과 비교하여 AMR101의 이익에서 어떠한 실질적인 차이도 1차 평가변수에 관해 관찰되지 않았다.

[1003] 도 12는 평가변수의 사전명시된 계급 검사를 도시한다; 임의의 원인으로 인한 사망(총 사망률로도 지칭됨)의 마지막 계층적 2차 평가변수를 제외하고는, 심혈관 사망을 비롯하여 모든 다른 개별적인 그리고 복합적인 허혈 평가변수는 AMR101에 의해 유의하게 감소되었다(4.3% 대 5.2%; HR, 0.80; 95% CI, 0.66-0.98; P=0.03). 총 사망률은 AMR101 및 위약군에서 각각 6.7% 대 7.6%(HR, 0.87; 95% CI, 0.74-1.02; P=0.09)이었다. 도 12에서 각각의 사전명시된 평가변수에 대해, 이코사펜트 에틸 4 g/일은 1차 복합 평가변수에 대해 25%의 RRR, 2차 복합 평가변수에 대해 26%, 심혈관 사망 또는 비치명적 심근경색의 복합에 대해 25%, 치명적 또는 비치명적 심근경색에 대해 31%, 긴급 또는 응급 혈관재개통에 대해 35%, 심혈관 사망에 대해 20%, 불안정 협심증에 대한 입원에 대해 32%, 치명적 또는 비치명적 뇌졸중에 대해 28%, 총 사망률, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 복합에서 23% 감소, 마지막으로 총 사망률에서 13% 감소를 제공한다.

[1004] 선택된 3차 결과에 대한 결과는 표 22에 제시된다. 3차 평가변수, 심사 돌연 심장사는 2.1% 대 1.5%(HR, 0.69; 95% CI, 0.50-0.96)이었다.

표 22. 선택된 사전명시 심사 3 차 평가변수(Selected Prespecified Adjudicated Tertiary Endpoints)

3차 평가변수	이코사펜트 에틸 n/N (%)	위약 n/N (%)	HR (95% CI)
기준선에서 당뇨병 환자에서의 1차 평가변수	433/2394 (18.1%)	536/2393 (22.4%)	0.77 (0.68, 0.87)
새로운 심부전	169/4089 (4.1%)	176/4090 (4.3%)	0.95 (0.77, 1.17)
입원을 요하는 새로운 심부전	141/4089 (3.4%)	144/4090 (3.5%)	0.97 (0.77, 1.22)
일과성 허혈 발작	64/4089 (1.6%)	48/4090 (1.2%)	1.32 (0.91, 1.92)
PVD에 대한 절단	22/4089 (0.5%)	21/4090 (0.5%)	1.04 (0.57, 1.89)
경동맥 혈관재개통	31/4089 (0.8%)	26/4090 (0.6%)	1.18 (0.70, 1.98)
관상동맥 혈관재개통	376/4089 (9.2%)	544/4090 (13.3%)	0.66 (0.58, 0.76)
응급 혈관재개통	41/4089 (1.0%)	65/4090 (1.6%)	0.62 (0.42, 0.92)
긴급 혈관재개통	181/4089 (4.4%)	268/4090 (6.6%)	0.66 (0.54, 0.79)
선택적 혈관재개통	194/4089 (4.7%)	278/4090 (6.8%)	0.68 (0.57, 0.82)
구제(salvage) 혈관재개통	0/4089 (0.0%)	2/4090 (0.0%)	0.00 (0.00, -)
≥24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥	188/4089 (4.6%)	154/4090 (3.8%)	1.21 (0.97, 1.49)
심장 마비	22/4089 (0.5%)	42/4090 (1.0%)	0.52 (0.31, 0.86)
돌연 심장사	61/4089 (1.5%)	87/4090 (2.1%)	0.69 (0.50, 0.96)
허혈성 뇌졸중	80/4089 (2.0%)	122/4090 (3.0%)	0.64 (0.49, 0.85)
출혈성 뇌졸중	13/4089 (0.3%)	10/4090 (0.2%)	1.28 (0.56, 2.93)
당뇨병의 새로운 발병[1]	65/1695 (3.8%)	63/1697 (3.7%)	1.04 (0.73, 1.47)
새로 발병된 고혈압	13/4089 (0.3)	15/4090 (0.4)	0.86 (0.41-1.80)
말초 동맥 질환	156/4089 (3.8)	159/4090 (3.0)	0.97 (0.78-1.21)

[1] 기준선에서 당뇨병 환자는 이 평가변수 분석에서 배제된다.

[1005]

[1006] 새로운 응급 울혈성 심부전 사건: 표 22에 제시된 바와 같이, 새로운 응급 CHF 사건은 위약군 내 환자 중 4.3%(176/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 4.1%(169/4089)에서 발생하였다(0.95의 HR[95% CI: 0.77 내지 1.17]). 새로운 응급 CHF 사건은 위약군 내 환자 중 3.5%(144/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 3.4%(141/4089)에서 발생하였다(0.97의 HR[95% CI: 0.77 내지 1.22]).

[1007] 일과성 허혈 발작 사건: 표 22에 제시된 바와 같이, TIA 사건은 위약군 내 환자 중 1.2%(48/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 1.6%(64/4089)에서 발생하였다(1.32의 HR[95% CI: 0.91 내지 1.92]).

[1008] 말초 혈관 질환으로 인한 절단(amputation) 사건: 표 22에 제시된 바와 같이, PVD로 인한 절단 사건은 위약군 내 환자 중 0.5%(21/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 0.5%(22/4089)에서 발생하였다(1.04의 HR[95% CI: 0.57 내지 1.89]).

[1009] 관상동맥 혈관재개통 사건: 표 22에 제시된 바와 같이, 관상동맥 혈관재개통 사건은 위약군 내 환자 중 13.3%(544/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 9.2%(376/4089)에서 발생하였다. 응급 혈관재개통 사건은 위약군 내 환자 중 1.6%(65/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 1.0%(41/4089)에서 발생하였다(0.62의 HR[95% CI: 0.42 내지 0.92]). 긴급 혈관재개통 사건은 위약군 내 환자 중 6.6%(268/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 4.4%(181/4089)에서 발생하였다(0.66의 HR[95% CI: 0.54 내지 0.79]). 선택적 혈관재개통 사건은 위약군 내 환자 중 6.8%(278/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 4.7%(194/4089)에서 발생하였다(0.68

의 HR[95% CI: 0.57 내지 0.82]).

[1010] ≥24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥 사건: 표 22에 제시된 바와 같이, ≥24시간의 입원을 요하는 심장 부정맥 사건은 위약군 내 환자 중 3.8%(154/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 4.6%(188/4089)에서 발생하였다(1.21의 HR[95% CI: 0.97 내지 1.49]).

[1011] ≥24시간의 입원을 요하는 심방 세동 또는 심방 조동 사건은 위약군 내 환자 중 2.1%(84/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 3.1%(127/4089)에서 발생하였다(1.50의 HR[95% CI: 1.14 내지 1.98]). HR 및 95% CI는 위약보다는 AMR101에서 심방 세동 또는 심방 조동 사건의 더 높은 위험도를 시사한다.

[1012] 선택된 심장 부정맥 평가변수까지의 시간에 대한 결과는 표 23에 제시된다.

표 23. 무작위배정 일자로부터 심장 부정맥 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석(ITT 집단).

			치료 비교 [1]	
복합 평가변수, n (%)[2]	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	로그-순위 검정으로부터의 P-값	HR (95% CI) AMR101/위약
CV 사망,[3] 비치명적 MI,[4] 비치명적 뇌졸중, 심장 부정맥, 또는 심장 마비	589 (14.4)	701 (17.1)	0.0004	0.82 (0.73 – 0.91)
CV 사망 [3], 비치명적 MI,[4] 비선택적 관상동맥 혈관재개통,[5] 또는 불안정 협심증 [6]	513 (12.5)	656 (16.0)	<0.0001	0.76 (0.68 – 0.85)
CV 사망 [3], 비치명적 MI,[4] 비선택적 관상동맥 혈관재개통,[5] 불안정 협심증,[6] 비치명적 뇌졸중, 또는 중재를 요하는 PVD	683 (16.7)	852 (20.8)	<0.0001	0.77 (0.70 – 0.86)
CV 사망 [3], 비치명적 MI,[4] 비선택적 관상동맥 혈관재개통,[5] 불안정 협심증,[6] 중재를 요하는 PVD, 또는 심장 부정맥	741 (18.1)	844 (20.6)	0.0019	0.86 (0.78 – 0.94)
총 사망률 또는 새로운 응급 CHF	393 (9.6)	431 (10.5)	0.1281	0.90 (0.78 – 1.03)
CV 사망 [3] 또는 새로운 응급 CHF	306 (7.5)	346 (8.5)	0.0808	0.87 (0.75 – 1.02)

약어: CHF = 울혈성 심부전; CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; ECG =심전도; HR =위험비; ITT=치료 의향; MI =심근경색; PVD = 말초 혈관 질환.
주석: 사건을 갖는 환자의 수(n)는 각각의 치료군 내의 ITT 집단 내의 환자의 수(N)이다.
1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.
2 복합 평가변수에 기여하는 환자의 제 1 무작위배정-후 사건의 발생에 기초한다.
3 CV 사망은 심사된 CV 사망 및 인과 관계가 미정인 사망을 포함한다.
4 비치명적 MI 는 침묵 MI 를 포함하며, 이는 침묵 MI 를 나타내는 제 1 무작위배정-후 ECG 추적 일자에 발생하는 것으로 가정되었다.
5 응급 또는 긴급 분류의 복합으로서 표시됨.

[1013]

[1014] 심장 마비 사건: 표 23에 제시된 바와 같이, 심장 마비 사건은 위약군 내 환자 중 1.0%(42/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 0.5%(22/4089)에서 발생하였다(0.52의 HR[95% CI: 0.31 내지 0.86]).

[1015] 돌연 심장사: 표 23에 제시된 바와 같이, 돌연 심장사 사건은 위약군 내 환자 중 2.1%(87 /4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 1.5%(61/4089)에서 발생하였다(0.69의 HR[95% CI: 0.50 내지 0.96]).

[1016] 뇌졸중 사건: 표 23에 제시된 바와 같이, 허혈성 뇌졸중 사건은 위약군 내 환자 중 3.0%(122/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 2.0%(80/4089)에서 발생하였다(0.64의 HR[95% CI: 0.49 내지 0.85]). 출혈성 뇌졸중 사건은 위약군 내 환자 중 0.2%(10/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 0.3%(13/4089)에서 발생하였다(1.28의 HR[95% CI: 0.56 내지 2.93]).

[1017] 새로 발병된 2형 진성 당뇨병 사건: 표 23에 제시된 바와 같이, 새로 발병된 2형 진성 당뇨병 사건은 위약군 내 환자 중 3.7%(63/1697)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 3.8%(65/1695)에서 발생하였다(1.04의 HR[95% CI:

0.73 내지 1.47]).

[1018] 새로 발병된 고혈압 사건: 표 23에 제시된 바와 같이, 프로그램적으로 결정된(즉, 비-심사된) 새로 발병된 고혈압 사건(즉, 기준선 병력 확인, TEAE 확인, 및 병용 약물에 대한 적응증에 대한 치료/추적 관찰 기간 및 인자화(factoring) 동안 새로 진단된 ≥140 mmHg의 수축기 혈압 또는 ≥ 90 mmHg의 이완기 혈압)은 위약군 내 환자 중 0.4%(15/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 0.3%(13/4089)에서 발생하였다(0.86의 HR[95% CI: 0.41 내지 1.80]).

[1019] 말초 동맥 질환: 표 23에 제시된 바와 같이, 말초 동맥 질환은 위약군 내 환자 중 3.9%(159/4090)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 3.8%(156/4089)에서 발생하였다(0.97의 HR[95% CI: 0.78 내지 1.21]).

[1020] 기준선으로부터 추가 바이오마커의 분석:

[1021] 1년째까지 추가 바이오마커에 대한 효과는 표 24에 제시된다.

표 24. 기준선으로부터 1 년째까지 바이오마커에 대한 효과

	이코사펜트 에틸 (N=4089) 중앙값		위약 (N=4090) 중앙값		1 년째에 군 사이에서 중앙값 차이		
바이오마커	기준선	1 년째	기준선	1 년째	기준선으로부터의 절대 변화	기준선 대비 변화 %	변화 % P-값
트리글리세라이드 (mg/dL)	216.5	175.0	216.0	221.0	-44.5	-19.7	<0.0001
비-HDL-C (mg/dL)	118.0	113.0	118.5	130.0	-15.5	-13.1	<0.0001
LDL-C (mg/dL)	74.5	77.0	76.0	84.0	-5.0	-6.6	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	40.0	39.0	40.0	42.0	-2.5	-6.3	<0.0001
Apo B (mg/dL)	82.0	80.0	83.0	89.0	-8.0	-9.7	<0.0001
hsCRP (mg/L)	2.2	1.8	2.1	2.8	-0.9	-39.9	<0.0001
EPA (μg/mL)	26.1	144.0	26.1	23.3	114.9	358.8	<0.0001

[1022]

[1023] 시간 경과에 걸친 TG 중앙값의 플롯은 도 13에 제시된다. AMR101 군에서, TG에서 기준선으로부터의 저하 백분율 중앙값은 평가된 각각의 시점에서 관찰되었으며, 위약과의 차이는 각각의 시점에서 유의하였다. 1년까지 TG의 기준선 대비 변화 백분율 중앙값은 AMR101 군에 대해 -18.3%(-39.0 mg/dL) 및 위약군에 대해 2.2%(4.5 mg/dL)였고, 기준선 대비 변화 백분율의 중앙값 차이는 -19.7%였다(핫지스-레만 추정량(Hodges-Lehmann estimate); p<0.0001).

[1024] 마지막 연구값까지 TG의 기준선 대비 변화 백분율 중앙값은 AMR101 군에 대해 -21.6%(-45.0 mg/dL) 및 위약군에 대해 -6.5%(-13.0 mg/dL)였고, 기준선 대비 변화 백분율의 중앙값 차이는 -14.1%였으며(핫지스-레만 추정량; p<0.0001), 이는 치료 사이의 모든 가능한 개별적인 교차-환자(cross-patient) 차이를 비교한다.

[1025] 시간 경과에 걸친 LDL-C 중앙값(홉킨스 근사)의 플롯은 도 14에 제시된다. AMR101 군에서, 근사된 LDL-C(홉킨스)에서 기준선으로부터의 저하 백분율 중앙값은 평가된 각각의 시점에서 관찰되었으며, 위약과의 차이는 각각의 시점에서 유의하였다. 1년까지 근사된 LDL-C(홉킨스)의 기준선 대비 변화 백분율 중앙값은 AMR101 군에 대해 -1.2%(-1.1 mg/dL) 및 위약군에 대해 10.9%(9.3 mg/dL)였고, 기준선 대비 변화 백분율의 중앙값 차이는 -11.4%였다(핫지스-레만 추정량; p<0.0001). 마지막 연구까지 근사된 LDL-C(홉킨스)의 기준선 대비 변화 백분율 중앙값은 AMR101 군에 대해 -1.2%(-1.0 mg/dL) 및 위약군에 대해 6.5%(5.7 mg/dL)였고, 기준선 대비 변화 백분율의 중앙값 차이는 -7.4%였다(핫지스-레만 추정량; p<0.0001).

[1026] ITT 집단에 대한 시간 경과에 따른 지질, 지질단백질 및 염증성 마커에 대한 효과는 표 25에 제시된다.

표 25. ITT 집단에 대한 시간 경과에 따른 지질, 지질단백질 및 염증성 마커 데이터

바이오마커	방문	이코사펜트 에틸(N=4089)				위약(N=4090)				군 사이의 차이		
		관찰값의 중앙값	기준선으로부터의 절대 변화 중앙값	기준선 대비 변화 % 중앙값	P-값 변화 % 중앙값[1]	관찰값의 중앙값	기준선으로부터의 절대 변화 중앙값	기준선 대비 변화 % 중앙값	P-값 변화 % 중앙값[1]	기준선으로부터의 절대 변화 중앙값[2]	기준선 대비 변화 % 중앙값[2]	P-값 변화 % 중앙값[3]
트리글리세라이드 (mg/dL)	기준선	216.5				216.0						
	4 개월째	177.0	-37.5	-18.6	<0.001	221.0	5.5	2.7	<0.001	-45.5	-20.1	<0.001
	1 년째	175.0	-39.0	-18.3	<0.001	221.0	4.5	2.2	<0.001	-44.5	-19.7	<0.001
	2 년째	173.0	-38.5	-18.9	<0.001	220.0	4.3	2.1	<0.001	-43.8	-19.7	<0.001
	3 년째	167.0	-44.0	-21.7	<0.001	212.0	1.0	0.4	<0.001	-45.5	-20.3	<0.001
	4 년째	163.0	-42.5	-21.7	<0.001	200.0	-7.0	-3.7	>0.99	-38.0	-17.4	<0.001
	5 년째	158.0	-38.0	-20.0	<0.001	193.0	-3.0	-1.5	0.23	-33.5	-16.7	<0.001
	마지막 방문	170.0	-45.0	-21.6	<0.001	202.0	-13.0	-6.5	<0.001	-32.0	-14.1	<0.001
비-HDL-C (mg/dL)	기준선	118.0				118.5						
	4 개월째	113.0	-4.5	-4.0	<0.001	128.0	9.5	8.2	<0.001	-14.3	-12.2	<0.001
	1 년째	113.0	-4.0	-3.6	<0.001	130.0	12.0	10.4	<0.001	-15.5	-13.1	<0.001
	2 년째	113.0	-3.5	-3.1	0.002	129.0	11.5	9.8	<0.001	-14.5	-12.5	<0.001
	3 년째	112.0	-4.8	-4.2	<0.001	128.0	10.5	9.2	<0.001	-14.5	-12.4	<0.001
	4 년째	110.5	-5.0	-4.2	<0.001	126.0	9.5	8.1	<0.001	-14.0	-12.0	<0.001
	5 년째	109.0	-5.0	-4.4	0.004	123.0	7.0	6.1	<0.001	-11.0	-9.9	<0.001
	마지막 방문	112.0	-5.0	-4.4	<0.001	124.0	6.0	5.1	<0.001	-10.0	-8.6	<0.001
LDL-C 유래 (mg/dL)[4]	기준선	74.0				76.0						
	1 년째	77.0	2.0	3.1	<0.001	84.0	7.0	10.2	<0.001	-5.0	-6.6	<0.001
	마지막 방문	77.0	2.0	3.1	<0.001	84.0	7.0	10.2	<0.001	-5.0	-6.6	<0.001

[1027]

LDL-C 호지킨 (mg/dL)	기준선	85.8				86.7						
	4 개월째	83.6	-1.6	-2.0	0.01	93.7	7.3	8.7	<0.001	-8.7	-10.3	<0.001
	1 년째	85.3	-1.1	-1.2	0.06	95.8	9.3	10.9	<0.001	-9.6	-11.4	<0.001
	2 년째	85.5	-0.1	-0.2	<0.001	96.1	9.5	11.4	<0.001	-9.4	-11.1	<0.001
	3 년째	84.6	-1.0	-1.2	0.01	95.7	9.0	10.5	<0.001	-8.7	-10.4	<0.001
	4 년째	83.6	-0.5	-0.6	0.07	94.7	8.8	10.1	<0.001	-8.9	-10.6	<0.001
	5 년째	82.2	-0.8	-0.7	0.23	91.6	6.2	6.9	<0.001	-6.6	-8.0	<0.001
	마지막 방문	84.0	-1.0	-1.2	0.14	92.1	5.7	6.5	<0.001	-6.2	-7.4	<0.001
HDL-C (mg/dL)	기준선	40.0				40.0						
	4 개월째	39.0	-1.0	-2.8	<0.001	42.0	2.0	4.7	<0.001	-3.0	-7.2	<0.001
	1 년째	39.0	-1.0	-2.6	<0.001	42.0	1.5	3.8	<0.001	-2.5	-6.3	<0.001
	2 년째	40.0	0.0	0.0	0.21	42.0	1.5	4.2	<0.001	-2.0	-4.6	<0.001
	3 년째	40.0	0.0	0.0	0.006	42.0	1.5	4.0	<0.001	-1.5	-3.8	<0.001
	4 년째	40.5	0.5	1.0	<0.001	43.0	2.0	4.8	<0.001	-1.5	-3.9	<0.001
	5 년째	41.0	0.0	0.0	0.02	43.0	1.5	3.0	<0.001	-1.5	-3.0	<0.001
	마지막 방문	41.0	1.0	2.5	<0.001	42.0	2.0	5.7	<0.001	-1.0	-3.0	<0.001
Apo B (mg/dL)	기준선	82.0				83.0						
	2 년째	80.0	-2.0	-2.5	0.05	89.0	6.0	7.8	<0.001	-8.0	-9.7	<0.001
	마지막 방문	80.0	-2.0	-2.5	0.06	86.0	4.0	4.5	<0.001	-5.0	-6.7	<0.001
hsCRP (mg/L)	기준선	2.2				2.1						
	2 년째	1.8	-0.2	-13.9	0.04	2.8	0.5	32.3	<0.001	-0.9	-39.9	<0.001
	마지막 방문	1.8	-0.2	-12.6	0.75	2.8	0.4	29.9	<0.001	-0.8	-37.6	<0.001
Log hsCRP (mg/L)	기준선	0.8				0.8						
	2 년째	0.6	-0.1	-21.8	<.0001	1.0	0.3	0.0	0.9203	-0.4	-22.5	<.0001
	마지막 방문	0.6	-0.1	-23.1	<.0001	1.0	0.3	-4.0	0.0481	-0.4	-21.2	<.0001
EPA (μg/mL)[5]	기준선	26.1				26.1						
	1 년째	144.0	112.6	393.5	<0.001	23.3	-2.9	-12.8	<0.001	114.9	358.8	<0.001

[1028]

[1029] 안전성 결과

[1030] 이 연구로부터의 결과는, 표 26 및 표 27에서 하기 제시된 바와 같은 이 연구에 대한 안전성 집단에서 새로운 또는 예상치 못한 중요한 유해 효과는 관찰되지 않았음을 나타냈다. 이들 결론은 독립적인 DMC 검토 결과와, 그리고 4분기 안전성 검토 결과와 일관된다.

표 26. 안전성 집단의 치료-응급 이상반응의 개요

	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	p-값[1]
적어도 하나의 TEAE를 갖는 대상자 [2], n(%)	3343 (81.8%)	3326 (81.3%)	0.63
중증 TEAE	1252 (30.6%)	1254 (30.7%)	0.98
시험약의 철회를 이끄는 TEAE [3]	321 (7.9%)	335 (8.2%)	0.60
시험약의 철회를 이끄는 중증 TEAE [3]	88 (2.2%)	88 (2.2%)	1.00
사망을 야기하는 중증 TEAE[4]	94 (2.3%)	102 (2.5%)	0.61

주석: 치료-응급 이상반응(TEAE)은 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초한다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않는다.
[1] 피셔 정확 검정으로부터의 P-값.
[2] 모든 이상반응은 국제 의약 용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities)(MedDRA 버전 20.1)를 사용하여 코딩된다.
[3] 시험약의 철회는 30 일 이상 동안 연구에서 시험약 배제(ODIS: off drug in study)에 있었고 시험약을 재시작한 환자는 배제한다.
[4] 전신 기관 클래스에 의해 사망을 야기하는 가장 보편적인 중증 TEAE 는 신생물(1.1%); 감염 및 체내침입(infestation)(0.4%); 호흡기, 흉부 및 종격(mediastinal) 장애(0.2%); 심장 장애(0.2%); 및 혈관 장애(0.1%)였다. 전신 기관 클래스에 의해 사망을 야기하는 무(no) 중증 TEAE 는 심장 장애를 제외한 치료군에 걸쳐 통계학적으로 유의하였고, 이는 3 명(0.1%)의 VASCEPA® 환자 및 15 명(0.4%)의 위약 환자에서 발생하였다(p=0.008).

[1031]

표 27. 대표 용어에 의한 중증 출혈 치료-응급 이상반응.

대표 용어	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	p-값 [1]
출혈 관련 장애	111 (2.7%)	85 (2.1%)	0.06
위장관 출혈	62 (1.5%)	47 (1.1%)	0.15
중추신경계 출혈	14 (0.3%)	10 (0.2%)	0.42
기타 출혈	41 (1.0%)	30 (0.7%)	0.19

주석: 치료-응급 이상반응(TEAE)은 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 대상자 무작위배정 수에 기초한다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않는다. 모든 이상반응은 국제 의약 용어(MedDRA 버전 20.1)를 사용하여 코딩된다.
[1] 피셔 정확 검정.

[1032]

[1033] ≥5%에서 발생하는 이상반응은 표 28에서 보고된다. 위약과 비교하여, AMR101은 유의하게 더 높은 비율의 심방 세동(5.3% 대 3.9%), 및 말초 부종(6.5% 대 5%), 그러나 더 낮은 비율의 설사(9% 대 11.1%), 빈혈(4.7% 대 5.8%), 및 위장관 이상반응(33.0% 대 35.1%)과 연관이 있었다. 심부전의 사전명시된 심사 3차 평가변수에서 유의한 차이가 없었다(4.1% 대 4.3%). 입원을 요하는 심방 세동 또는 조동의 사전명시된 심사 3차 평가변수는 위약군보다 AMR101 군에서 더 보편적이었다(3.1% 대 2.1%; P=0.004).

표 28. 치료군에서 안전성 집단에 대한 대표 용어에 의한 가장 빈번한 치료-응급 이상반응(≥5%)을 갖는 환자의 수(%)

대표 용어	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	P-값 [1]
설사	367 (9.0%)	453 (11.1%)	0.002
요통	335 (8.2%)	309 (7.6%)	0.29
고혈압	320 (7.8%)	344 (8.4%)	0.35
비인두염	314 (7.7%)	300 (7.3%)	0.56
관절통	313 (7.7%)	310 (7.6%)	0.90
상기도 감염	312 (7.6%)	320 (7.8%)	0.77
기관지염	306 (7.5%)	300 (7.3%)	0.80
흉통	273 (6.7%)	290 (7.1%)	0.48
말초 부종	267 (6.5%)	203 (5.0%)	0.002
폐렴	263 (6.4%)	277 (6.8%)	0.56
인플루엔자	263 (6.4%)	271 (6.6%)	0.75
호흡 곤란	254 (6.2%)	240 (5.9%)	0.52
요로 감염	253 (6.2%)	261 (6.4%)	0.75
기침	241 (5.9%)	241 (5.9%)	1.00
골관절염	241 (5.9%)	218 (5.3%)	0.27
현기증	235 (5.7%)	246 (6.0%)	0.64
사지 통증	235 (5.7%)	241 (5.9%)	0.81
백내장	233 (5.7%)	208 (5.1%)	0.22
피로	228 (5.6%)	196 (4.8%)	0.11
변비	221 (5.4%)	149 (3.6%)	<0.001
심방 세동	215 (5.3%)	159 (3.9%)	0.003
협심증	200 (4.9%)	205 (5.0%)	0.84
빈혈	191 (4.7%)	236 (5.8%)	0.03

주석: 치료-응급 이상반응(TEAE)은 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초한다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않는다. 모든 이상반응은 국제 의약 용어(MedDRA 버전 20.1)를 사용하여 코딩된다.
[1] 피셔 정확 검정으로부터의 P-값.

[1034]

[1035] ≥2%에서 발생하는 중증 치료-응급 사건은 표 29에서 보고된다.

표 29. 치료군에서 대표 용어에 의한 중증 치료-응급 이상반응(≥2%)을 갖는 환자의 수(%)

대표 용어	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	p-값 [1]
폐렴	105 (2.6%)	118 (2.9%)	0.42

주석: 치료-응급 이상반응(TEAE)은 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 대상자 무작위배정 수에 기초한다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않는다. 모든 이상반응은 국제 의약 용어(MedDRA 버전 20.1)를 사용하여 코딩된다.
[1] 피셔 정확 검정.

[1036]

[1037] 동맥 세동 또는 심방 조동에 대한 입원으로부터 심사된 사건은 표 30에서 보고된다.

표 30. 치료군에서 대표 용어에 의한 중증 치료-응급 이상반응(≥2%)을 갖는 환자의 수(%)

대표 용어	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	p-값 [1]
양성으로 심사된 심방 세동/조동[1]	127 (3.1%)	84 (2.1%)	0.0037

주석: 치료-응급 이상반응(TEAE)은 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 대상자 무작위배정 수에 기초한다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않는다.
모든 이상반응은 국제 의약 용어(MedDRA 버전 20.1)를 사용하여 코딩된다.
[1] 피셔 정확 검정.

[1038]

[1039] 어떤 치료군에서 위장관 TEAS의 관용성은 표 31에서 보고된다.

표 31. 위장관 TEAS 의 관용성

1 차 기관계 대분류 대표 용어	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	P-값[1]
위장관 장애	1350 (33.0%)	1437 (35.1%)	0.04
설사	367 (9.0%)	453 (11.1%)	0.002
변비	221 (5.4%)	149 (3.6%)	<0.001
메스꺼움	190 (4.6%)	197 (4.8%)	0.75
위식도 역류 질환	124 (3.0%)	118 (2.9%)	0.70

주석: 치료-응급 이상반응(TEAE)은 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초한다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않는다.
모든 이상반응은 국제 의약 용어(MedDRA 버전 20.1)를 사용하여 코딩된다.
[1] 피셔 정확 검정으로부터의 P 값.

[1040]

[1041] 출혈에 대한 치료-응급 중증 이상반응을 군분류하는 경우, 비율은 AMR101 군에서 2.7%이고 위약군에서 2.1%였지만(P=0.06), 어떤 군에서도 치명적 출혈 사건은 없었고, 심사 출혈성 뇌졸중(0.3% 대 0.2%; P=0.55), 중증 중추신경계 출혈(0.3% 대 0.2%; P=0.42), 또는 위장관 출혈(1.5% 대 1.1%; P=0.15)의 유의한 증가가 없었다. 표 32는 대표 용어에 의한 중증 출혈 치료-응급 이상반응을 열거한다.

표 32. 범주에 의한 그리고 대표 용어에 의한 중증 출혈 치료-응급 이상반응의 평가.

	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	P 값[1]
출혈 관련 장애를 갖는 환자[2]	111 (2.7%)	85 (2.1%)	0.06
범주에 의해			
위장관 출혈[3]	62 (1.5%)	47 (1.1%)	0.15
중추신경계 출혈[4]	14 (0.3%)	10 (0.2%)	0.42
기타 출혈[5]	41 (1.0%)	30 (0.7%)	0.19
대표 용어에 의해			
위장관 출혈	26 (0.6%)	20 (0.5%)	0.38
직장 출혈	10 (0.2%)	6 (0.1%)	0.33
경막하 혈종	9 (0.2%)	5 (0.1%)	0.30
혈뇨	8 (0.2%)	4 (0.1%)	0.27
코피	7 (0.2%)	4 (0.1%)	0.39
하부위 위장관 출혈	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0.75
시술후 출혈	5 (0.1%)	3 (0.1%)	0.51
출혈성 빈혈	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0.22
위궤양 출혈	3 (0.1%)	1 (0.0%)	0.37
토혈	3 (0.1%)	0 (0.0%)	0.12
치질 출혈	3 (0.1%)	1 (0.0%)	0.37
흑색변	3 (0.1%)	4 (0.1%)	>0.99
상부위 위장관 출혈	3 (0.1%)	3 (0.1%)	>0.99
출혈성 장게실	3 (0.1%)	3 (0.1%)	>0.99
출혈성 쇼크	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
출혈성 방광염	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
지주막하 출혈	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
경막하 출혈	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62

[1042]

외상 혈종	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
십이지장궤양 출혈	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
대동맥류 파열	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
반상출혈	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
일혈(Extravasation Blood)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
위출혈	1 (0.0%)	3 (0.1%)	0.62
출혈성 위 혈관이형성증	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
생식기 출혈	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
혈변배설	1 (0.0%)	2 (0.0%)	>0.99
혈종	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
객혈	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
출혈성 변환 뇌졸중	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
혈흉증	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
복강내 출혈	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
대장 출혈	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
말로이-바이스 증후군(Mallory-Weiss Syndrome)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
월경과다	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
출혈성 췌장염	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
소화성 궤양 출혈	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
시술후 혈종	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
망막 출혈	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
후복막 출혈	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50

[1043]

궤양 출혈	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
방광 출혈	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
혈관절증	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
뇌좌상	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0.50
두개내 출혈	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
면역성 혈소판감소성 자반증	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
카테터 부위 출혈	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
구강 출혈	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
식도 출혈	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
뇌출혈	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0.50
심낭 출혈	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
시술후 혈뇨	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
신장 출혈	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
후복막 혈종	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
외상성 두개내 출혈	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
출혈성 장 게실	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
출혈성 십이지장염	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99

주석: 치료-응급 이상반응(TEAE)은 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초한다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않는다.
모든 이상반응은 국제 의약 용어(MedDRA 버전 20.1)를 사용하여 코딩된다. [1] 피셔 정확 검정으로부터의 P 값.
[2] 출혈 관련 사건은 출혈 용어(검사실 용어 배제), 표준 MedDRA 쿼리(SMQ)를 사용하여 식별된다.
[3] 위장(GI) 관련 출혈 사건은 위장관 출혈 SMQ를 사용하여 식별된다.
[4] 중추신경계(CNS) 관련 출혈 사건은 중추신경계 출혈 및 뇌혈관 질병 SMQ를 사용하여 식별된다.
[5] 기타 출혈 사건은 GI 출혈 및 CNS 출혈을 배제한 출혈 용어(검사실 용어 배제) SMQ로부터 식별된다.

[1044]

[1045] 중앙값 4.9년 동안 추적관찰된 8,179 환자(70.7% 2차 예방) 중에서, 1차 평가변수는 17.2%의 AMR101 환자 대 22.0%의 위약(HR, 0.75; 95% CI, 0.68-0.83; P<0.001)에서 발생하였고, 핵심 2차 평가변수는 11.2% 대 14.8%(HR, 0.74; 95% CI, 0.65-0.83; P<0.001)에서 발생하였다. 사전명시된 계층적 도식에 따라 평가된 심혈관 사망(4.3% 대 5.2%; HR, 0.80; 95% CI, 0.66-0.98; P=0.03)을 비롯한 추가 허혈 평가변수는 유의하게 감소되었다. 심방 세동 또는 조동 입원은 위약 환자보다 AMR101 환자에서 더 보편적이었고(3.1% 대 2.1%; P=0.004); 중증 출혈은 AMR101 환자에서 2.7% 대 위약 환자에서 2.1%에서 발생하였다(P=0.06). 시험약의 철수를 유발하는 치료 응급 이상반응 또는 중증 이상반응의 전체 비율에서 치료 사이에 유의한 차이가 없었다. ≥2%의 빈도에서 발생하는 유일한 중증 이상반응은 AMR101 군에서 2.6% 대 위약군에서 2.9%에서 폐렴이었다(P=0.42).

[1046] 환자 분포의 분석

[1047] 8,179명의 무작위배정된 환자 중에서, 89.4%(7314/8179)는 연구를 완료하였다: AMR101 군 및 위약군에서 각각 90.1%(3684/4089) 및 88.8%(3630/4090). 연구를 완료한 환자 중에서, 82.6%(6754/8179)는 2018 마지막 방문 윈도우 내의 마지막 방문을 완료하였고(AMR101 군 및 위약 군에서 각각 83.6%[3419/4089] 및 81.5%[3335/4090]), 6.8%(560/8179)는 2018 마지막 방문 윈도우 내의 마지막 방문 전에 사망하였다(AMR101 군 및 위약 군에서 각각

6.5%[265/4089] 및 7.2%[295/4090]).

[1048] 그러므로, 환자 중 10.6%(865/8179), AMR101 군 및 위약 군 각각에서 9.9%(405/4089) 및 11.2%(460/4090)는 연구를 조기에 종료하였다. 연구를 조기에 종료한 환자 중에서, 9.6%(788/8179)는 확증된 1차 사건을 갖기 전에 종료하였다: AMR101 군 및 위약 군에서 각각 9.3%(380/4089) 및 10.0%(408/4090). 연구를 조기에 종료한 환자 중에서, 가장 보편적인 전반적 이유는 하기와 같았다:

[1049] · 동의의 철회: AMR101 군 및 위약 군에서 각각 6.9%(281/4089) 및 7.3%(297/4090).

[1050] · 불완전한 최종 방문(추적관찰 도중 소실): AMR101 군 및 위약 군에서 각각 1.5%(63/4089) 및 2.2%(89/4090).

[1051] · 시험자의 판단: AMR101 군 및 위약 군에서 각각 0.3%(12/4089) 및 0.3%(12/4090).

[1052] 조기 시험약 중단의 가장 보편적인 전반적 이유는 하기와 같았다:

[1053] · 환자 선호도: AMR101 군 및 위약 군에서 각각 15.4%(629/4089) 및 17.4%(713/4090)

[1054] · 이상반응: AMR101 군 및 위약 군에서 각각 9.2%(375/4089) 및 10.1%(413/4090)

[1055] · 의사의 결정: AMR101 군 및 위약 군에서 각각 1.1%(47/4089) 및 1.7%(68/4090)

[1056] 전반적으로, 환자 중 29.0%(2368/8179), AMR101 군 및 위약 군에서 각각26.8%(1096/4089) 및 31.1%(1272/4090)는 연구 동안 >30일 동안의 시험약 중지를 가졌다. 전반적으로, 환자 중 24.3%(1989/8179), AMR101 군 및 위약 군에서 각각 22.4%(916/4089) 및 26.2%(1073/4090)는 최종 방문 시 ODIS였다. 데이터베이스 잠금을 할 때, 방문 상태는 환자 중 99.8%(8160/8179)에 대해 알려졌다: AMR101 군 및 위약 군에서 각각 99.9%(4083/4089) 및 99.7%(4077/4090).

[1057] 연구로부터의 조기 종료까지의 시간의 카플란-마이어 분석은 표 33에 요약되어 있고, 카플란-마이어 곡선은 도 15에 도시되어 있다. 제시된 바와 같이, 무작위배정으로부터 연구로부터의 조기 종료까지 추정된 시간에 관하여 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 존재하며, 이는 AMR101 군에서 더 낮은 비율의 조기 종료를 시사한다.

표 33. 무작위배정 일자로부터 연구로부터의 조기 종료까지의 시간의 카플란 카플란-마이어 분석(ITT 집단).

	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)
사건을 갖는 환자의 총 수, n (%)[1]	670 (16.4)	755 (18.5)	1425 (17.4)
총 검열된 환자, n (%)	3419 (83.6)	3335 (81.5)	6754 (82.6)
추적 관찰 시간의 평균(SE) (일)[2]	NE	NE	NE
P-값 [3]			0.0114
하기 시점에서의 누적 발생률 (95% CI):			
0.5 년 (제 180 일)	1.7 (1.3, 2.1)	2.4 (2.0, 2.9)	2.1 (1.8, 2.4)
1 년 (제 360 일)	3.6 (3.1, 4.2)	4.2 (3.6, 4.9)	3.9 (3.5, 4.3)
1.5 년 (제 540 일)	5.9 (5.2, 6.7)	5.9 (5.2, 6.7)	5.9 (5.4, 6.5)
2 년 (제 720 일)	7.3 (6.5, 8.1)	7.8 (7.0, 8.7)	7.6 (7.0, 8.1)
2.5 년 (제 900 일)	8.7 (7.8, 9.6)	10.0 (9.1, 11.0)	9.4 (8.7, 10.0)
3 년 (제 1080 일)	10.5 (9.6, 11.5)	11.7 (10.7, 12.7)	11.1 (10.4, 11.8)
3.5 년 (제 1260 일)	11.8 (10.8, 12.8)	13.6 (12.5, 14.7)	12.7 (11.9, 13.4)
4 년 (제 1440 일)	13.3 (12.2, 14.4)	15.3 (14.2, 16.4)	14.3 (13.5, 15.1)
4.5 년 (제 1620 일)	15.0 (13.9, 16.2)	17.6 (16.4, 18.8)	16.3 (15.5, 17.1)
5 년 (제 1800 일)	16.6 (15.4, 17.9)	19.1 (17.8, 20.4)	17.9 (17.0, 18.7)
5.5 년 (제 1980 일)	19.1 (17.7, 20.5)	21.1 (19.7, 22.5)	20.1 (19.1, 21.1)
6 년 (제 2160 일)	22.8 (19.6, 26.1)	25.2 (21.5, 29.0)	24.0 (21.5, 26.5)
6.5 년 (제 2340 일)	22.8 (19.6, 26.1)	31.4 (19.4, 44.2)	26.5 (21.2, 32.1)
7 년 (제 2520 일)	22.8 (19.6, 26.1)	31.4 (19.4, 44.2)	26.5 (21.2, 32.1)

약어: CI = 신뢰구간; ITT = 치료 의향; NE = 추정 불능(non estimable); SE = 표준 오차.
주석: 백분율은 ITT 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다.
1 연구로부터의 사건을 포함한다. 사망은 이 분석에서 검열되었다.
2 추정 불가능하다.
3 P-값은 치료군을 비교하는 로그-순위 검정에 기초하였다.

[1058]

[1059] 병용 약물

[1060] 병용 스타틴 사용: 무작위배정(방문 2) 시, 그리고 평가된 각각의 포스트-무작위배정 시점에서, 스타틴-치료 환자 중 93% 초과는 중등도(moderate) 또는 고(high) 강도의 스타틴을 받고 있었다.

[1061] 다른 관심의 병용 약물: 특별한 관심의 기준선 약물에 대한 개요는 전반적으로 그리고 치료군에 의해 표 34에 요약되어 있다. 기준선에서 특별한 관심의 각각의 유형의 약물을 섭취하는 환자의 비율은 AMR101 군과 위약 군 사이에서 유사하였다. 항당뇨병, 항고혈압, 항혈소판, 및 항혈전 약물을 섭취하는 환자의 높은 비율은 이러한 위험도에 있는 환자 집단의 적절한 치료를 나타낸다. 연구 전반에 걸쳐 특별한 관심의 각각의 유형의 약물을 섭취하는 환자의 비율은 AMR101 군과 위약 군 사이에서 유사하였다.

표 34. 특별한 관심의 약물의 개요 (ITT 집단)

기준선에서 복용된 약물, n (%)	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)
항당뇨병제	2190 (53.6)	2196 (53.7)	4386 (53.6)
항고혈압제	3895 (95.3)	3895 (95.2)	7790 (95.2)
항혈소판제	3257 (79.7)	3236 (79.1)	6493 (79.4)
ACE 저해제	2112 (51.7)	2131 (52.1)	4243 (51.9)
ARB	1108 (27.1)	1096 (26.8)	2204 (26.9)
ACE 저해제 또는 ARB	3164 (77.4)	3176 (77.7)	6340 (77.5)
베타 차단제	2902 (71.0)	2880 (70.4)	5782 (70.7)

약어: ACE = 안지오텐신-전환 효소; ARB = 안지오텐신 수용체 차단제; ITT = 치료 의향.
주석: 백분율은 ITT 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다.

[1062]

[1063] 인구통계 및 다른 기준선 특징의 분석

[1064] 환자 인구통계 및 기준선 특징은 표 35에, 전반적으로 그리고 치료군에 의해 요약되어 있다. 전반적으로, 대부

분의 환자는 남성(71.2%[5822/8179]) 및 백인(90.2%[7379/8179])이었다. 환자의 평균 연령은 63.4세(범위 44세 내지 92세)였으며, 환자 중 46.0%(3763/8179)는 65세였다. 평균 키, 체중, 및 BMI는 각각 171.3 cm, 93.0 kg, 및 31.6 kg/m2였다. 전반적으로, 환자 중 22.2%(1816/8179)는 기준선에서 신장에 손상을 입었다(eGFR <60 mL/분/1.73 m2).

표 35. 전반적으로 그리고 치료군에 의한 인구통계 및 기준선 특징(ITT 집단).

파라미터 통계학	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)	P-값 [1]
연령 (세)[2]				0.7524
n	4089	4090	8179	
평균 (SD)	63.4 (8.37)	63.4 (8.43)	63.4 (8.40)	
중앙값	64.0	64.0	64.0	
최소, 최대	45.0, 92.0	44.0, 91.0	44.0, 92.0	
연령 군, n (%)				0.2815
<65 세	2232 (54.6)	2184 (53.4)	4416 (54.0)	
≥65 세	1857 (45.4)	1906 (46.6)	3763 (46.0)	
성별, n (%)				0.4245
남성	2927 (71.6)	2895 (70.8)	5822 (71.2)	
여성	1162 (28.4)	1195 (29.2)	2357 (28.8)	
민족성, n (%)				0.0877
히스패닉 또는 라틴계	188 (4.6)	157 (3.8)	345 (4.2)	
히스패닉 또는 라틴계 중 어느 것도 아님	3901 (95.4)	3933 (96.2)	7834 (95.8)	
인종, n (%)				0.3415
백인	3691 (90.3)	3688 (90.2)	7379 (90.2)	
흑인 또는 아프리카계 미국인	69 (1.7)	89 (2.2)	158 (1.9)	
아시아인	225 (5.5)	221 (5.4)	446 (5.5)	
아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민	18 (0.4)	11 (0.3)	29 (0.4)	
토종 하와이아인 또는 다른 태평양 섬 거주자	7 (0.2)	3 (0.1)	10 (0.1)	
다수의 사건	49 (1.2)	42 (1.0)	91 (1.1)	
기타	30 (0.7)	35 (0.9)	65 (0.8)	
결측	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	
체중 (kg)				0.1347
n	4082	4076	8158	
평균 (SD)	92.7 (18.32)	93.3 (18.46)	93.0 (18.39)	
중앙값	91.0	91.2	91.1	
최소, 최대	46.0, 197.3	40.8, 189.4	40.8, 197.3	
키 (cm)				0.3441
n	4078	4072	8150	
평균 (SD)	171.2 (9.76)	171.4 (9.62)	171.3 (9.69)	
중앙값	172.0	172.0	172.0	
최소, 최대	137.2, 208.0	137.2, 203.2	137.2, 208.0	
BMI (kg/m^2)				0.2803
n	4078	4071	8149	
평균 (SD)	31.5 (5.41)	31.7 (5.47)	31.6 (5.44)	
중앙값	30.8	30.8	30.8	

[1065]

파라미터 통계학	**AMR101** **(N=4089)**	위약 **(N=4090)**	전체 **(N=8179)**	**P-값** [1]
최소, 최대	18.3, 65.0	16.4, 64.0	16.4, 65.0	
BMI 군, n (%)				0.5287
<25 kg/m^2	320 (7.8)	295 (7.2)	615 (7.5)	
≥25 내지 <30 kg/m^2	1427 (34.9)	1414 (34.6)	2841 (34.7)	
≥30 kg/m^2	2331 (57.0)	2362 (57.8)	4693 (57.4)	
결측	11 (0.3)	19 (0.5)	30 (0.4)	
허리 둘레 (cm)				0.4730
n	4025	4031	8056	
평균 (SD)	106.6 (13.39)	106.8 (13.40)	106.7 (13.40)	
중앙값	105.0	105.5	105.4	
최소, 최대	46.5, 182.9	44.0, 170.2	44.0, 182.9	
신장 손상 [3], n (%)				0.8872
예	905 (22.1)	911 (22.3)	1816 (22.2)	
아니오	3180 (77.8)	3177 (77.7)	6357 (77.7)	
결측	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)	
기준선 eGFR, n (%)				0.8104
<60 mL/분/1.73m^2	905 (22.1)	911 (22.3)	1816 (22.2)	
≥60 내지 <90 mL/분/1.73m^2	2217 (54.2)	2238 (54.7)	4455 (54.5)	
≥90 mL/분/1.73m^2	963 (23.6)	939 (23.0)	1902 (23.3)	
결측	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)	
당뇨병, n (%)				0.7627
기준선에서 당뇨병 없음	1695 (41.5)	1694 (41.4)	3389 (41.4)	
1 형 당뇨병	27 (0.7)	30 (0.7)	57 (0.7)	
2 형 당뇨병	2366 (57.9)	2363 (57.8)	4729 (57.8)	
1 형 당뇨병과 2 형 당뇨병 둘 다	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
결측	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.0)	
1 형 또는 2 형 [4]	2394 (58.5)	2393 (58.5)	4787 (58.5)	0.9622
BMI <25 kg/m^2	134 (5.6)	138 (5.8)	272 (5.7)	
BMI ≥25 내지 <30 kg/m^2	681 (28.4)	676 (28.2)	1357 (28.3)	
BMI ≥30 kg/m^2	1571 (65.6)	1567 (65.5)	3138 (65.6)	
BMI 결측	8 (0.3)	12 (0.5)	20 (0.4)	
고혈압 [5], n (%)				0.9706
예	3541 (86.6)	3543 (86.6)	7084 (86.6)	
아니오	548 (13.4)	547 (13.4)	1095 (13.4)	
대사 증후군 [6], n (%)				0.0988
예	3792 (92.7)	3753 (91.8)	7545 (92.2)	
아니오	297 (7.3)	337 (8.2)	634 (7.8)	
당대사 장애 [7], n (%)				0.1570
예	1454 (35.6)	1517 (37.1)	2971 (36.3)	
아니오	2630 (64.3)	2571 (62.9)	5201 (63.6)	

[1066]

파라미터 통계학	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)	P-값 [1]
결측	5 (0.1)	2 (0.0)	7 (0.1)	

약어: BMI = 체질량지수; CRF =증례기록서; eGFR = 추정치 사구체 여과율; ITT = 치료 의향; Max = 최대; Min = 최소; SD =표준편차.
주석: 백분율은 아래 주지된 것을 제외하고는 ITT 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다.
1 치료군 사이의 균형을 평가하기 위해, p-값은 범주 변수에 대해 카이-제곱 검정 및 연속 변수에 대해 t-검정으로부터 보고되었다. 결측 범주는 임의의 비교로부터 배제되었다.
2 연령(세)은 무작위배정일 때였다.
3 eGFR <60 mL/분/1.73 m^2.
4 백분율은 1 형 당뇨병 또는 2 형 당뇨병을 갖는 환자의 수에 기초하였다.
5 CRF "심혈관 이력" 상에서 식별된 바와 같은 고혈압.
6 대사 증후군의 진단을 위해, 연구계획서 보정안 2 의 부록 D(부록 16.1.1)를 참조한다.
7 당대사 장애는 100 내지 125 mg/dL 의 방문 2 공복 혈당에 기초하였다.

[1067]

[1068] 환자는 표 36 내지 표 38에 나열된 바와 같이 심혈관 질환에 대한 이력에 대해 분석되었다.

[1069] 보고된 CV 병력 및 위험도 인자는 ITT 집단에 대해 표 36에, 전반적으로 그리고 치료군에 의해 요약되어 있다. 이 표에 대해, 데이터는 CV 이력 CRF에 대한 예비-대중화된 용어(pre-populated term)로 제한되지 않는다. 전반적으로, 보고된 CV 병력 또는 CV 위험도에 영향을 미치는 다른 사전 조건의 가장 보편적인 발생빈도는 고혈압(86.6%[7084/8179]), 2형 당뇨병(57.8%[4730/8179]), 및 MI(46.7%[3819/8179])였다. 보고된 CV 병력 또는 CV 위험도에 영향을 미치는 다른 사전 조건의 개별적인 발생빈도는 AMR101 군과 위약 군 사이에 대등하였다.

[1070] 보고된 CV 병력 또는 CV 위험도에 영향을 미치는 다른 사전 조건의 가장 보편적인 발생빈도는 ITT 집단에 대한 것과 동일하였고, 고혈압(86.6%[7067/8160]), 2형 당뇨병(57.8%[4717/8160]), 및 MI(46.7%[3812/8160])였다(표 36). 유사한 경향은 보고된 CV 병력 및 CV 위험도에 영향을 미치는 다른 조건에서 관찰되었으며, 이는 ITT 집단 및 mITT 집단에 걸쳐 상동성을 나타낸다.

표 36. 전반적으로 그리고 치료군에 의한, 보고된 심혈관 병력 및 위험도 인자 (ITT 집단).

범주 용어	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
과거 아테롬성동맥경화증성 심혈관 질환	2816 (68.9)	2835 (69.3)	5651 (69.1)
과거 아테롬성동맥경화증성 관상동맥 질환 및 관련 병적 상태	2387 (58.4)	2393 (58.5)	4780 (58.4)
허혈성 확장형 심근병증	137 (3.4)	109 (2.7)	246 (3.0)
심근경색	1938 (47.4)	1881 (46.0)	3819 (46.7)
불안정 협심증	1017 (24.9)	1015 (24.8)	2032 (24.8)
과거 아테롬성동맥경화증성 뇌혈관 질환 및 관련 병적 상태	641 (15.7)	662 (16.2)	1303 (15.9)
경동맥 질환	343 (8.4)	372 (9.1)	715 (8.7)
허혈성 뇌졸중	267 (6.5)	242 (5.9)	509 (6.2)
일과성 허혈 발작	194 (4.7)	181 (4.4)	375 (4.6)
과거 아테롬성동맥경화증성 말초 동맥 질환	387 (9.5)	388 (9.5)	775 (9.5)
간헐성 파행증의 증상 없이 발목 상완 지수 <0.9	97 (2.4)	76 (1.9)	173 (2.1)
말초 동맥 질환	377 (9.2)	377 (9.2)	754 (9.2)
과거 비-아테롬성동맥경화증성 심혈관 질환	3649 (89.2)	3645 (89.1)	7294 (89.2)
과거 구조적 심장 장애	827 (20.2)	866 (21.2)	1693 (20.7)
울혈성 심부전	703 (17.2)	743 (18.2)	1446 (17.7)
비대 심근병증	23 (0.6)	20 (0.5)	43 (0.5)
비-허혈성 확장형 심근병증	35 (0.9)	29 (0.7)	64 (0.8)
비-류마티스성 심장 판막 질환	150 (3.7)	163 (4.0)	313 (3.8)
류마티스성 심장 판막 질환	17 (0.4)	9 (0.2)	26 (0.3)
과거 심장 부정맥	229 (5.6)	243 (5.9)	472 (5.8)
1 도 초과의 방실 차단	51 (1.2)	54 (1.3)	105 (1.3)
동기능 부전 증후군	30 (0.7)	32 (0.8)	62 (0.8)
심방 세동/심방 조동 이외의 상심실성 빈맥	74 (1.8)	77 (1.9)	151 (1.8)
지속성 심실 빈맥	34 (0.8)	34 (0.8)	68 (0.8)
염전성 심실 빈맥	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)
심실 세동	61 (1.5)	65 (1.6)	126 (1.5)
과거 비-심장성/비-아테롬성동맥경화증성 혈관 장애	3568 (87.3)	3566 (87.2)	7134 (87.2)
동맥 색전증	12 (0.3)	9 (0.2)	21 (0.3)
심부 정맥 혈전증	70 (1.7)	60 (1.5)	130 (1.6)
고혈압	3541 (86.6)	3543 (86.6)	7084 (86.6)
저혈압	45 (1.1)	33 (0.8)	78 (1.0)

[1071]

범주 용어	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
폐색전	31 (0.8)	42 (1.0)	73 (0.9)
비-허혈성 뇌졸중	79 (1.9)	84 (2.1)	163 (2.0)
출혈성 뇌졸중	18 (0.4)	22 (0.5)	40 (0.5)
미지 기원의 뇌졸중	63 (1.5)	62 (1.5)	125 (1.5)
심혈관 위험도에 영향을 주는 기타 과거 질병 또는 조사	3044 (74.4)	3055 (74.7)	6099 (74.6)
과거 대사 장애	2480 (60.7)	2515 (61.5)	4995 (61.1)
1 형 당뇨병	28 (0.7)	30 (0.7)	58 (0.7)
2 형 당뇨병	2367 (57.9)	2363 (57.8)	4730 (57.8)
대사 증후군	507 (12.4)	540 (13.2)	1047 (12.8)
기준선 조사	1783 (43.6)	1707 (41.7)	3490 (42.7)
신장 장애	470 (11.5)	429 (10.5)	899 (11.0)
크레아틴 청소율 >30 mL/분 내지 <60 mL/분	309 (7.6)	286 (7.0)	595 (7.3)
거대알부민뇨	34 (0.8)	24 (0.6)	58 (0.7)
미세알부민뇨	146 (3.6)	134 (3.3)	280 (3.4)
단백뇨	75 (1.8)	63 (1.5)	138 (1.7)
비정상적인 지질	1496 (36.6)	1419 (34.7)	2915 (35.6)
고 HDL-C (≥60 mg/dL)	187 (4.6)	187 (4.6)	374 (4.6)
저 HDL-C (<40 mg/dL)	1327 (32.5)	1259 (30.8)	2586 (31.6)
트리글리세라이드 >1000 mg/dL	76 (1.9)	72 (1.8)	148 (1.8)
hsCRP >3 mg/L	236 (5.8)	252 (6.2)	488 (6.0)
기타 병적 상태(Morbidities)	173 (4.2)	173 (4.2)	346 (4.2)
췌장염	14 (0.3)	9 (0.2)	23 (0.3)
망막병증	161 (3.9)	167 (4.1)	328 (4.0)
경동맥 협착증 (%)			
n	316	346	662
평균 (SD)	59.0 (21.04)	56.9 (22.99)	57.9 (22.09)
중앙값	60.0	59.0	59.5
최소, 최대	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

약어: HDL-C = 고밀도 지질단백질 콜레스테롤; hsCRP = 고-민감도 C-사건성 단백질; ITT = 치료 의향; Max = 최대; Min = 최소; SD =표준편차.
주석: 백분율은 ITT 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 이러한 요약은 "심혈관 이력" 사례 보고 형태로부터 수집된 데이터에 기초하였다. 100%에 걸친 값을 갖는 경동맥 협착증(%)의 2 개 아웃라이어는 분석으로부터 배제되었다. >x% 및 <y%의 범주 형식에서 보고된 경동맥 협착증(%) 데이터는 각각 x% 및 y%로서 분석되고; x% 내지 y%로 보고된 데이터는 x% 및 y%의 평균으로서 분석되었다.

[1072]

[1073] 가장 빈번하게 보고된 CV 이력 확인은 관상동맥 질환(12.8%[1045/8179]), 협심증(11.6%[94 7 /8179]), 및 심방세동(8. 7%[713/8179])이었다. CV 시술의 보고된 이력의 요약은 표 37에, 전반적으로 그리고 치료군에 의해 제시되어 있다. 가장 보편적인 사전 CV 시술은 전반적으로 하기를 포함하였다:

[1074] · 환자 중 41.7%(3408/8179)에서 PTCA/스텐트 시술로서, 시술로부터 무작위배정까지의 시간 중앙값은 35.4개월임.

[1075] · 환자 중 22.5%(1837/8179)에서 관상동맥 우회술로서, 시술로부터 무작위배정까지의 시간 중앙값은 60.7개월임.

[1076] 전반적으로, 환자 중 <5%는 이전에 대동맥-장골 또는 말초 동맥 중재(4.5%[365/8179]); 경동맥 혈관재개통(2.6%[212/8179]); 영구 심박동기 배치(permanent pacemaker placement)(2.9%[237/8179]); 및 이식형 제세동기 배치(2.0%[166/8179])를 포함한 다른 유형의 CV 시술을 겪었다(표 37).

표 37. 전반적으로 그리고 치료군에 의한 심혈관 시술의 보고된 이력 (ITT 집단).

시술, n (%)	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)
PTCA/스텐트 시술	1737 (42.5)	1671 (40.9)	3408 (41.7)
시술로부터 무작위배정까지의 시간 (개월)			
n	1303	1256	2559
평균 (SD)	51.6 (51.34)	50.4 (53.52)	51.0 (52.41)
중앙값	36.5	33.8	35.4
최소, 최대	0.4, 354.3	0.4, 367.8	0.4, 367.8
응급 상황 [1]	842 (48.5)	843 (50.4)	1685 (49.4)
비-응급 상황	895 (51.5)	828 (49.6)	1723 (50.6)
성공적 [1]	1695 (97.6)	1625 (97.2)	3320 (97.4)
비성공적	42 (2.4)	46 (2.8)	88 (2.6)
관상동맥 우회로 이식술	897 (21.9)	940 (23.0)	1837 (22.5)
시술로부터 무작위배정까지의 시간 (개월)			
n	619	644	1263
평균 (SD)	72.2 (65.66)	82.5 (69.92)	77.5 (68.04)
중앙값	55.1	67.0	60.7
최소, 최대	1.3, 367.6	0.7, 399.6	0.7, 399.6
응급 상황 [2]	310 (34.6)	327 (34.8)	637 (34.7)
비-응급 상황	587 (65.4)	613 (65.2)	1200 (65.3)
성공적 [2]	893 (99.6)	935 (99.5)	1828 (99.5)
비성공적	4 (0.4)	5 (0.5)	9 (0.5)
이식형 제세동기	78 (1.9)	88 (2.2)	166 (2.0)
시술로부터 무작위배정까지의 시간 (개월)			
n	51	56	107
평균 (SD)	52.2 (41.96)	41.1 (31.23)	46.4 (36.98)
중앙값	42.8	34.7	38.2
최소, 최대	1.4, 191.6	1.9, 113.9	1.4, 191.6
영구 심박동기	105 (2.6)	132 (3.2)	237 (2.9)
시술로부터 무작위배정까지의 시간 (개월)			
n	65	78	143
평균 (SD)	44.7 (36.66)	44.2 (49.22)	44.4 (43.81)
중앙값	37.8	32.4	34.2
최소, 최대	2.0, 211.5	1.0, 325.8	1.0, 325.8
경동맥 혈관재개통	90 (2.2)	122 (3.0)	212 (2.6)
카테터-기초 [3]	30 (33.3)	28 (23.0)	58 (27.4)
수술	60 (66.7)	94 (77.0)	154 (72.6)

[1077]

시술, n (%)	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)
대동맥-장골 또는 말초 동맥 중재	191 (4.7)	174 (4.3)	365 (4.5)
카테터-기초 [4]	108 (56.5)	72 (41.4)	180 (49.3)
수술	83 (43.5)	102 (58.6)	185 (50.7)

약어: ITT = 치료 의향; Max = 최대; Min = 최소; PTCA = 경피 경혈관 관상동맥 확장술(percutaneous transluminal coronary angioplasty); SD =표준편차.

주석: 달리 언급되지 않는 한, 백분율은 ITT 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다.

1 백분율은 PTCA/스텐트 시술의 이력을 갖는 환자의 수에 기초하였다.

2 백분율은 관상 동맥 우회 이식술의 이력을 갖는 환자의 수에 기초하였다.

3 백분율은 이식형 제세동기의 이력을 갖는 환자의 수에 기초하였다. 환자 1 에 대해, 치료는 "없음"으로 선택되었으나, 치료 방법은 "수술"로서 명시되었다.

4 백분율은 대동맥-장골 말초 동맥 중재의 이력을 갖는 환자의 수에 기초하였다.

[1078]

[1079] 조기 CHD의 가족력은 표 38에, 전체적으로 그리고 치료군에 요약되어 있다. 제시된 바와 같이, 환자 중 대략 1/3(30.4%[2483/8179])은 남성 1도 상대 <55세에서 가장 보편적으로 조기 CHD의 가족력을 가졌다.

표 38. 전체적으로 그리고 치료군에 의한 조기 관상 동맥 질환의 가족력(ITT 집단).

범주	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
조기 CHD 의 가족력을 갖는 환자	1245 (30.4)	1238 (30.3)	2483 (30.4)
남성 1 도 상대 <55 세	660 (16.1)	653 (16.0)	1313 (16.1)
여성 1 도 상대 <65 세	358 (8.8)	364 (8.9)	722 (8.8)
1 도 남성 <55 세와 여성 <65 세 둘 다	226 (5.5)	220 (5.4)	446 (5.5)

약어: CHD = 관상 동맥 심장 질환; ITT = 치료 의향.
주석: 백분율은 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 결측 범주를 가진 "예"의 가족력을 갖는 5 명의 환자가 존재하였고; "아니오"의 가족력을 갖는 3 명의 환자는 비-결측 범주를 가졌다.

[1080]

[1081] 환자는 심혈관 질환 이외의 의학적 병태의 이력에 대해 추가로 분석되었다. 환자는 가장 보편적으로, 대사 및 영양계 장애(76.8%[6281/8179]), 주로 고지혈증(28.2%[2303/8179]), 고콜레스테롤혈증(22.2%[1815/8179]), 및 이상지질혈증(dyslipidemia)(20.5%[1673/8179])을 포함한 지질 이상의 이력을 가졌다. 환자 중 >10%에 대해 보고된 다른 병태는 성인 중 노인 집단에 전형적이었고, 위식도 역류 질환(18.9%[1545/8179]), 골관절염(16.2%[1323/8179]), 비만(16.4%[1339/8179]), 및 우울증(11.9%[977/8179])을 포함하였다.

[1082] 결론

[1083] 이 연구에서, 사건까지의 시간 분석에서 평가된 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 1차 복합 평가변수의 위험도는 위약을 받은 환자들보다 2 g의 이코사펜트 에틸을 매일 2회 받은 환자에서 25%만큼 유의하게 더 낮았으며, 이는 평가변수의 비율에서 4.8 백분율 지점의 절대 군-간 차이 및 21의 치료에 필요한 수에 상응하였다. 사건까지의 시간 분석에서 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 핵심 2차 복합 평가변수의 위험도는 위약을 받은 환자들보다 2 g의 이코사펜트 에틸을 매일 2회 받은 환자에서 26%만큼 유의하게 더 낮았으며, 이는 평가변수의 비율에서 3.6 백분율 지점의 절대 군-간 차이 및 28의 치료에 필요한 수에 상응하였다. 다른 2차 평가변수의 사전명시된 계급 검사는, 심혈관 사망의 20% 더 낮은 위험도를 비롯하여 여러 가지 치명적 및 비치명적 허혈 사건의 위험도가 위약군보다 AMR101 군에서 더 낮았음을 드러내었다. 이러한 이익은 기준선에서 75.0 mg/dL의 중앙값 LDL 콜레스테롤 수준을 가진 환자 중에서 적절한 스타틴 사용의 배경에 대해 관찰되었다.

[1084] 전체 이상반응 비율은 치료군에 걸쳐 유사하였다. 출혈과 관련된 수적으로 더 많은 중증 이상반응이 있었지만, 전체 비율은 낮았으며, 이때 어떠한 군에서도 치명적 출혈은 관찰되지 않았고 출혈성 뇌졸중 또는 중증 중추신경계 또는 위장관 출혈의 심사에서 어떠한 유의한 증가도 관찰되지 않았다. 심방 세동 또는 조동에 대한 입원이 유의하게 더 높은 비율로 존재하였지만, 이 비율은 2 g의 이코사펜트 에틸을 매일 2회 받은 환자에서 낮았다. 시험약 중단을 유발하는 이상반응 및 중증 이상반응 비율은 위약과 유사하였다. 시험 약물의 중단을 유발하는 이상반응 및 중증 이상반응 비율은 2개 군에서 유사하였다.

[1085] 이 연구로부터의 결과는, 트리글리세라이드 수준을 낮추는 다른 작용제, 예컨대 기타 오메가-3 지방산, 연장-방출성 니아신, 페노피브레이트, 및 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질-저해제의 몇몇 최근의 시험의 부정적인 결과로부터 떨어져 있다. 이전의 시험에서 오메가-3 지방산의 이익의 결여가 DHA에 대한 EPA의 낮은 용량 또는 낮은 비에 기인할 것인지 여부는 알려져 있지 않다. 이 연구에 사용된 제제(고도로 정제되고 안정한 EPA 산 에틸 에스테르)와 용량(매일 4 그램) 둘 모두는 모든 이전의 오메가-3 결과 시험과 상이하다. 표준 PROBE를 이용함에도 불구하고, 이들 이전의 시험의 설계 한계는 위약 없이 오픈 라벨 설계, 저-강도 스타틴의 사용을 포함하였고, 단일 국가에서 수행되었으며; 본 보고서와는 대조적으로, 이들 시험에서 환자는 더 높은 기준선 LDL-C 수준(스타틴 개시 전 182 mg/dL) 및 더 낮은 트리글리세라이드 값(151 mg/dL)을 가졌다. 대조적으로, 본 연구는 양호하게-제어된 LDL-C를 갖는 환자에서 이코사펜트 에틸의 투여로 허혈 사건에서 유의한 감소를 나타내는 강력한, 다국가적 데이터를 제공한다. 대사 데이터는, 이코사펜트 에틸이 DHA 함유 제제가 그러한 것처럼 LDL 콜레스테롤 수준을 상승시키지 않음을 뒷받침한다.

[1086] 트리글리세라이드 수준 ≥150 mg/dL은 이 연구에 포함되어야 했으나, 이들 수준에서 변동성에 대한 초기 허용량 및 정성화와 무작위배정 측정 사이의 차이로 인해, 등록된 환자 중 10.3%는 연구 투입 시 150 mg/dL 미만의 트

리글리세라이드를 가졌다. 심혈관 이익은 트리글리세라이드의 기준선 수준에 걸쳐 유사하게 나타났다(예를 들어, 135-149, 150 내지 199, 및 200 mg/dL 이상). 추가로, 이코사펜트 에틸의 투여로 주요 유해 심혈관 사건에서 강력한 감소는 1년째에 150 mg/dL 초과 또는 미만에서 달성된 트리글리세라이드 수준에 관계없이 발생하는 것으로 나타났으며, 이는 심혈관 위험도 감소가 더 정상적인(즉, <150 mg/dL) 트리글리세라이드 수준을 달성하는 데 의지되지 않았음을 시사한다. 이들 관찰은, 허혈 사건의 감소에 미치는 이코사펜트 에틸의 영향 중 적어도 일부가 트리글리세라이드 강하보다 대사 효과에 의해 설명될 수 있음을 시사한다.

[1087] 본 연구에서 이익을 담당하는 기전은 현재 알려져 있지 않다. 카플란-마이어 사건 곡선의 분기 시점은 이익까지의 지연된 발병을 시사하고, 이는 트리글리세라이드 감소 또는 다른 기전으로부터 이익까지의 시간을 반영할 수 있다. 중간 정도로 더 높은 비율의 출혈은 항혈전 작용 기전이 존재할 것임을 시사한다. 그러나, 항혈전 효과가 선택적 혈관재개통을 감소시킬 가능성은 거의 없다. 또한, 완전한 설명이 항혈소판제 또는 항응고제 효과라면, 당업자는 제시되지 않았던 주요 출혈에서의 큰 증가를 기대할 것이다. 잠재적으로 막-안정화 효과는 이익의 일부를 설명할 수 있었다. 관상동맥 플라크의 안정화 및/또는 퇴행 또한, 일부를 역할을 할 수 있다. 더 낮은 비율의 돌연 심장사의 본 연구에서의 관찰은 해당 기전을 뒷받침할 것이지만, 이러한 발견은 탐색적인 것으로 여겨져야 한다. 또한, 이 시험으로부터의 환자에서 관찰된 hsCRP에서 40% 감소는 이익에 기여할 수 있는 것이 가능하다. 이 시험에 참여한 환자로부터의 샘플(예를 들어, 혈청 및 혈장)은 바이오마커 및 유전자 분석에 대해 뱅크(bank)되었고, 이는 작용 기전에 관한 더 많은 정보를 제공할 수 있다.

[1088] 미네랄 오일 위약군에서 더 높은 비율의 설사에 관하여, 설사 환자를 배제한 사후 분석은 1차 평가변수에서 25%의 유의한 위험도 감소를 여전히 초래하였다. 또한, LDL-C에서 변화 또는 저하를 갖지 않는 대상자와 비교하여 LDL-C에서 증가를 갖는 위약 환자에 대해 1차 또는 핵심 2차 평가변수에서 차이가 없었다.

[1089] 결론적으로, 하루에 4 그램의 AMR101은 상승된 트리글리세라이드를 갖는 스타틴-치료 환자에서 위약과 유사한 전체 이상반응 비율, 및 심혈관 사망을 비롯한 중요한 허혈 사건의 감소를 실증하였다. 위약과 비교하여, 하루에 4 g의 이코사펜트 에틸은 심혈관 사건을 25%만큼 유의하게 감소시켰다: 심장 마비에서 31% 감소, 뇌졸중에서 28% 감소, 심근경색에서 31% 감소, 및 심혈관 사건으로 인한 사망에서 20% 감소.

[1090] 하기는 매우 선호할 만한 위험도-이익 프로파일을 나타내는 이 시험으로부터 수득된 주요 결론이다: (1) 24.8%의 RRR, 4.8%의 ARR, 21의 NNT, 및 0.00000001의 p-값과 함께 1차 평가변수에서의 유의한 감소, (2) 26.5%의 RRR, 3.6%의 ARR, 28의 NNT, 및 0.0000062의 p-값과 함께 핵심 2차 평가변수에서의 유의한 감소, (3) 트리글리세라이드를 포함하기 위해 하위군에 걸친 일치된 결과 및 2차 및 1차 예방, (4) 심혈관 사망을 포함하기 위해 계층적 2차 평가변수에 걸친 일치된 결과, (5) 재발성 사건에 걸친 일치된 결과, 및 (6) 사건 비율이 낮은 심방세동/조동에서 작지만 유의하지 않은 증가 및 사건 비율이 낮은 중증 출혈에서 유의하지 않은 증가를 갖는 안전성.

[1091] 실시예 2: 스타틴-치료 환자에서 재발성 사건 및 총 허혈 사건에 미치는 이코사펜트 에틸의 영향

[1092] 스타틴 요법에도 불구하고, 확립된 심혈관 질환 또는 당뇨병을 갖는 환자는 제1의 허혈 사건뿐만 아니라 재발성 허혈 사건에 대해서도 고위험도에 남아 있다. 실시예 1에 기재된 연구 결과는, 이코사펜트 에틸이 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증의 복합의 제1 발생을 감소시키며, 이때 상대 위험도 감소는 25%이고 절대 위험도 감소는 4.8%임을 실증하였다. 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중의 복합의 제1 발생까지의 시간 또한, 이코사펜트 에틸에 의해 감소되었고, 이때, 상대 위험도 감소는 26%이고 절대 위험도 감소는 3.6%였다.

[1093] 하기 연구의 목적은 재발성 사건 및 총 허혈 사건에 미치는 이코사펜트 에틸의 영향을 평가하는 것이었다. 더 큰 수의 사건으로, 시험에서 2개의 별개의 심혈관 위험도 계층에서 이코사펜트 에틸의 효과를 검사하기 위해 충분한 통계학적 검정력이 있을 것으로 고려되었다: 확립된 아테롬성 동맥경화증을 갖는 환자 또는 당뇨병 + 적어도 하나의 다른 심혈관 위험도 인자를 갖는 환자. 그러므로, 하기 연구의 목표는, 하루에 4 g(예를 들어, 하루에 2 g씩 2회)으로 투여된 이코사펜트 에틸이, 스타틴 요법에도 불구하고 증가된 심혈관 위험도에 있는, 공복 트리글리세라이드 ≥150 및 <500 mg/dL 및 LDL-콜레스테롤 >40 및 ≤100 mg/dL를 갖는 환자에서 총 주요 유해 심혈관 사건을 감소시키는지 결정하는 것이었다.

[1094] 연구 디자인

[1095] 하기 연구는 다기관, 위약-대조 임상 시험이었고, 이의 세부사항은 상기 실시예 1, REDUCE-IT 설계에 기재되어 있다. 도 16에 도시된 바와 같이, 환자는 이코사펜트 에틸 4 g/일(음식과 함께 하루에 2 그램씩 2회) 대 위약에

이중-맹검 방식에서 무작위배정되었다. 무작위배정은 심혈관 위험도 코호트(즉, 2차 또는 1차 예방), 에제티미베의 사용에 의해, 그리고 지리학적 지역에 의해 계층화되었다.

[1096] 연구 집단

[1097] 연구 참여자는 스타틴 상에 있고 공복 트리글리세라이드가 ≥150 및 <500 mg/dL이고 LDL-콜레스테롤이 >40 및 ≤100 mg/dL인 아테롬성 동맥경화증 또는 당뇨병 이력이 있는 환자를 포함하였다. 연구 참가자 중 환자의 71%는 아테롬성 동맥경화증 이력이 있었고 29%는 당뇨병 이력이 있었다. 시험에 대한 적격이기 위해, 환자는 확립된 심혈관 질환(즉, 2차 예방 계층)을 가진 ≥45세이거나 약물 치료를 요하는 2형 또는 1형 진성 당뇨병 및 적어도 하나의 추가 위험도 인자(즉, 1차 예방 계층)를 가진 ≥50세여야 했다.

[1098] 2차 예방 계층은 입증된 관상동맥 질환(과거 혈관재개통과 함께 또는 없이 적어도 2개의 주요 심외막 관상동맥에서 ≥50% 협착; 과거 MI; ST-분절 변화 또는 양성 바이오마커를 갖는 비-ST-분절 상승 급성 관상동맥 증후군에 대한 입원); 입증된 뇌혈관 질환(과거 허혈성 뇌졸중; 증상성 ≥50% 경동맥 협착증; ≥70% 협착을 갖는 무증상 경동맥 질환; 경동맥 혈관재개통의 이력); 또는 입증된 말초 동맥 질환(간헐성 파행증의 증상과 함께 발목-상완 지수 <0.9; 대동맥-장골 또는 말초 수술 또는 중재의 이력)을 갖는 환자로 구성되었다.

[1099] 1차 예방 계층은 상기 정의된 바와 같이 입증된 심혈관 질환을 갖지 않으며, 당뇨병을 갖고, 하기 심혈관 위험도 인자 중 적어도 하나를 갖는 환자로 구성되었다: 55세 이상의 연령의 남성 또는 약 65세 이상의 연령의 여성; 흡연자이거나, 제1 방문 전 3개월 이내에 흡연을 중단하였음; 140 mmHg 이상의 수축기 혈압 또는 90 mmHg 이상의 이완기 혈압 또는 항고혈압제 약물 복용; 남성의 경우 ≤ 40 mg/dL 또는 여성의 경우 ≤ 50 mg/dL의 HDL-콜레스테롤; hsCRP >3 mg/L; 크레아틴 청소율 >30 및 <60 mL/분; 비-증식성 망막병증, 전증식성 망막병증, 증식성 망막병증, 황반병증, 진행성 당뇨병성 안질환 광응고의 이력; 미세알부민뇨 또는 거대알부민뇨; 또는 무증상 발목-상완 지수 <0.9.

[1100] 참여자는 ≥150 mg/dL 및 <500 mg/dL의 공복 트리글리세라이드 및 LDL-콜레스테롤 >40 mg/dL 및 ≤100 mg/dL를 갖는 것이 요구되었다. 임상 시험 프로토콜의 초기 버전에서, 정성화 트리글리세라이드 수준에서 10% 허용량이 허용되었고, 따라서, ≥135 mg/dL의 트리글리세라이드를 갖는 환자는 무작위배정되었다. 연구는 기준선 트리글리세라이드 수준 <150 mg/dL인 841명(10.3%)의 환자를 포함시켰다. 대략 60%의 환자가 등록된 후, 보정은 허용된 트리글리세라이드 수준의 하한을 200 mg/dL로 변화시켰고, 이때 허용량은 변동되지 않았다. 환자는 적어도 4주 동안 안정한 스타틴 요법을 받을 필요가 있었다.

[1101] 연구 참여자에 대한 배제 기준은 중증 심부전 또는 간 질환, 헤모글로빈 A1c 수준 >10.0%, 계획된 관상동맥 중재, 가족성 지질단백질 리파제 결핍증, 스타틴에 대한 불내증 또는 과민증, 급성 또는 만성 췌장염의 이력, 및 어류, 갑각류 또는 이코사펜트 에틸 또는 위약의 성분에 대한 과민증을 포함하였다.

[1102] 주요 결과 및 측정

[1103] 연구에 대한 1차 결과는 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증에 대한 입원의 복합으로 구성된 총 재발성 사건이었다. 재발성 사건 분석은 핵심 2차 평가변수, 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 복합에 대해서도 수행되었다. 각각의 이들 복합 평가변수에 대해, 2차 및 1차 예방에서 이코사펜트 에틸의 효과는 별도로 시험되었다.

[1104] 통계학적 고려사항

[1105] 인구통계학적 및 기준선 질환 특징은 범주 변수에 대한 빈도 및 백분율 및 연속 변수에 대한 사분위수 범위를 갖는 중앙값을 사용하여 제시된다. 치료군 사이의 비교는 범주 변수에 대한 카이-제곱 검정과 연속 변수에 대한 윌콕슨 순위 검정을 사용하여 도출되었다. 효능 분석에 사용된 모든 임상 평가변수 사건은 치료 지정에 대해 맹검인 독립적인 임상 평가변수 위원회(CEC)에 의해 심사되었다. 1차 효능 평가변수는 무작위배정으로부터 복합 평가변수의 임의의 구성요소의 제1 발생까지의 시간이고, 각각의 환자 내에서 이러한 사건의 재발이 가능하기 때문에, 앤더슨 앤드 길의 카운팅-과정 제제와 함께 콕스 비례 위험도를 사용하여 사전-명시된 분석이 제1 및 모든 재발성 심혈관 사건을 모델링하기 위해 수행되었다. 위험비(HR) 및 상응하는 95% 신뢰 구간(CI)은 이 모델로부터 보고된다. 또한, 콕스 비례 위험 모델에 기초한 한계 모델과 생존 모델의 확장으로, 사망의 존재 하에서의 재발 사건을 분석하기 위한 변형된 바이-린-바이스펠트(WLW) 방법이 보조 분석으로 수행되었다. 또한, 사전-명시된 바와 같이, 앤더슨-길 및 바이-린-바이스펠트 방법을 사용한 재발 사건 분석은 CV 사망 이외의 개별 1차 사건 구성요소에 대해 수행되었다. 사전-명시되지는 않았지만, 이코사펜트 에틸의 임상 이익의 일관성을 더 조사하기 위해 CV 사망, 비치명적 MI 또는 비치명적 뇌졸중의 조합인 주요 2차 평가변수과 1차 및 2차 예방 계층

에서 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수에 대해 추가 재발성 사건 분석이 수행되었다. 2개의 심혈관 위험도 계층(즉, 1차 및 2차 예방)의 하위군 분석에서, 진입 시 발생하고 연구 동안 검출되는 심혈관 위험도 군 지정에서 현장-수준 불일치(1.8%)는 무작위배정 전 입증된 병력 데이터에 순응하도록 조정되었다. 모든 효능 분석은 치료-의향 원리에 따라 수행되었다. 모든 검사는 다수의 비교를 위한 조정과 더불어 5%의 양측 공칭 유의성 수준에 기초하였다.

[1106] 결과

[1107] 기준선 특징

[1108] 총 8,179명의 환자가 무작위배정되었고, 4.9년의 중앙값 동안 추적관찰되었다. 환자는 표 16에 제시된 바와 같이 이코사펜트 에틸 및 위약군에서 양호하게 매칭되었다(실시예 1 참조). 이 연구에 대한 조정된 계층화에 따른 2차 및 1차 예방은 표 38에 제시되어 있다.

표 38. 위약 또는 이코사펜트 에틸로 무작위배정된 환자에 대한 조정된 계층화 당 2 차 및 3 차 예방.

	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	p-값 [1]
계층화 인자			
			0.7367
조정된 계층화 당 2 차 예방	2933 (71.7%)	2920 (71.4%)	
조정된 계층화 당 1 차 예방	1156 (28.3%)	1170 (28.6%)	
[1] P-값은 연속 변수에 대해 윌콕슨 순위-합 검정 및 범주 변수에 대해 카이-제곱 검정으로부터의 것이다.			

[1109]

[1110] 기준선에서, 환자의 중앙값 트리글리세라이드 수준은 216 mg/dL이고, 중앙값 LDL-C 수준은 75 mg/dL였다. 사건이 없음, 단일 사건, 및 다수의 재발성 사건을 갖는 환자의 추가 기준선 특징은 표 39에 나타나 있다.

표 39. 사건 없음, 단일 사건, 또는 다수의 사건을 갖는 환자의 기준선 특징.

사건 없음, 단일 사건, 또는 다수의 사건을 갖는 환자에서 기준선 특징				
	사건 없음 (N=6573)	1 사건 (N=844)	다수의 사건 (N=762)	p-값 [1]
인구 통계				
연령 (세), 중앙값 (Q1-Q3)	63.0 (57.0 - 69.0)	65.0 (59.0 - 71.0)	64.0 (58.0 - 70.0)	<.0001
연령 ≥65 세, n(%)	2939 (44.7%)	456 (54.0%)	368 (48.3%)	<.0001
남성, n(%)	4556 (69.3%)	661 (78.3%)	605 (79.4%)	<.0001
백인, n(%)[2]	5921 (90.1%)	765 (90.6%)	693 (90.9%)	0.6908
BMI (kg/m^2), 중앙값 (Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.6)	31.1 (27.8 - 34.7)	30.8 (28.0 - 34.2)	0.5124
BMI ≥30, n(%)[3]	3762 (57.2%)	499 (59.1%)	432 (56.7%)	0.7771
계층화 인자				
지리학적 지역, n(%)				<.0001
서구화됨 [4]	4547 (69.2%)	639 (75.7%)	625 (82.0%)	
동유럽 [5]	1796 (27.3%)	185 (21.9%)	125 (16.4%)	
아시아 태평양 [6]	230 (3.5%)	20 (2.4%)	12 (1.6%)	
무작위배정된 CV 위험도 범주, n(%)				<.0001
무작위배정당 2 차 예방	4488 (68.3%)	640 (75.8%)	657 (86.2%)	
무작위배정당 1 차 예방	2085 (31.7%)	204 (24.2%)	105 (13.8%)	
실제 CV 위험도 범주, n(%)				<.0001
조정된 계층화 당 2 차 예방	4537 (69.0%)	652 (77.3%)	664 (87.1%)	
조정된 계층화 당 1 차 예방	2036 (31.0%)	192 (22.7%)	98 (12.9%)	
에제티미베 사용, n(%)	401 (6.1%)	59 (7.0%)	64 (8.4%)	0.0378
스타틴 강도 및 당뇨병 상태				
스타틴 강도, n(%)				0.0819
저	428 (6.5%)	49 (5.8%)	44 (5.8%)	
중	4141 (63.0%)	519 (61.5%)	448 (58.8%)	
고	1974 (30.0%)	274 (32.5%)	268 (35.2%)	
결측	30 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	
당뇨병, n(%)				0.5535
I 형 당뇨병	44 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	
II 형 당뇨병	3773 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	
I 형 당뇨병과 II 형 당뇨병 둘 다	1 (0.0%)	0	0	

[1111]

기준선에서 당뇨병 없음	2752 (41.9%)	328 (38.9%)	309 (40.6%)	
결측	3 (0.0%)	0	0	
검사실 측정				
hsCRP (mg/L), 중앙값 (Q1-Q3)	2.1 (1.1 - 4.4)	2.4 (1.2 - 5.3)	2.4 (1.2 - 4.6)	0.0004
트리글리세라이드 (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	215.5 (176.0 - 272.0)	215.5 (175.0 - 270.3)	223.0 (178.5 - 285.5)	0.0539
HDL-C (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	40.0 (35.0 - 46.0)	39.5 (34.4 - 45.5)	38.8 (33.5 - 44.5)	<.0001
LDL-C (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	75.0 (62.0 - 89.0)	75.0 (63.0 - 88.0)	75.0 (63.0 - 89.0)	0.9903
트리글리세라이드 범주				0.3523
<150 mg/dL	686 (10.4%)	79 (9.4%)	76 (10.0%)	
150 내지 < 200 mg/dL	1922 (29.2%)	259 (30.7%)	203 (26.6%)	
≥ 200 mg/dL	3961 (60.3%)	506 (60.0%)	483 (63.4%)	
트리글리세라이드 ≥ 200 mg/dL 및 HDL-C ≤ 35 mg/dL	1254 (19.1%)	173 (20.5%)	190 (24.9%)	0.0005
EPA (μg/mL), 중앙값 (Q1-Q3)	26.2 (17.2 - 40.3)	24.6 (15.9 - 36.7)	26.9 (17.7 - 40.2)	0.0141

일반적으로, 기준선 값은 무작위배정 전에 수득된 마지막 비-결측 측정으로서 정의된다.
분취 초원심분리를 통해 수득된 기준선 LDL-C 값은 이 값이 결측되지 않는 한, 사용되었다. LDL-C 분취 초원심분리 값이 결측된다면, 다른 LDL-C 값이 사용되었고, 이때 우선 순위는 LDL-C 직접 측정으로부터 수득된 값, 뒤이어 프로드왈드 계산(TG < 400 mg/dL 을 갖는 대상자에 대해서만)에 의해 도출된 LDL-C, 및 최종적으로 존스 홉킨스 대학교 시험자에 의해 공개된 계산을 사용하여 도출된 LDL-C 이었다.
모든 다른 지질 및 지질단백질 마커 파라미터에 대해, 가능한 곳이라면 어디서나, 기준선은 방문 2(0 일째) 값 및 선행 방문 1(또는 방문 1.1) 값의 산술 평균으로서 도출되었다. 이들 값 중 하나만 적용 가능하다면, 단일 적용 가능한 값은 기준선으로서 사용되었다.
[1] P-값은 연속 변수에 대해 윌콕슨 순위-합 검정 및 범주 변수에 대해 카이-제곱 검정으로부터의 것이다.
[2] 인종은 시험자에 의해 보고된 바와 같다.
[3] 백분율은 무작위배정 대상자의 수에 기초한다.
[4] 서구화된 지역은 오스트레일리아, 캐나다, 네덜란드, 뉴질랜드, 미국 및 남아프리카를 포함한다.
[5] 동유럽 지역은 폴란드, 루마니아, 러시아 연방 및 우크라이나를 포함한다.
[6] 아시아 태평양 지역은 인도를 포함한다.

[1112]

[1113] 1차 효능 평가 평가변수에 대한 총 사건: 1차 효능 평가변수에 대한 총 사건은 8,179명의 환자를 보여주었으며, 1,606 환자 중에서 총 2,909 평가변수 사건에 대해 1,606(즉, 55.2%의 평가변수) 최초의 1차 평가변수 및 1,303(즉, 44.8%의 평가변수) 추가 1차 평가변수가 있었다. 762건의 제2 사건, 272건의 제3 사건, 및 269건의 제4 이상의 사건이 존재하였다. 도 17은 시험 전과 후에 이코사펜트 에틸 또는 위약에 무작위배정된 환자에서 제1 및 재발 사건의 분포를 도시한다. 전체 시험에서, 총 1차 평가변수은 도 17에 도시된 바와 같이 이코사펜트 에틸로 1,724로부터 1,185(HR 0.68, 95% CI 0.63-0.74, P<0.0001)까지 감소되었다. 1차 평가변수 감소 내에서, 이코사펜트 에틸을 이용하여, 최초 사건은 901로부터 705건까지 감소되었으며(즉, 총 196건의 감소), 제2 사건은 463으로부터 299건까지 감소되었고(즉, 총 164건의 감소), 추가 평가변수은 360으로부터 131건까지 감소되었다(즉, 총 179건의 감소)(도 17 참조). 바이-린-바이스펠트 모델을 사용하여, 1차 복합 평가변수의 제1 발생은 이코사펜트 에틸 대 위약(HR 0.75, 95% CI 0.68-0.83, P <0.0001)에서 감소되었으며, 제2 발생빈도도 마찬가지였다(HR 0.72, 95% CI 0.62-0.83, P <0.0001). 도 18 내지 도 20은 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 및 불안정 협심증의 1차 평가변수으로부터의 전체 누적 사건 곡선을 도시한다. 전체 누적 사건은 도 18에 도시되어 있으며, 2차 예방 계층 사건은 도 19에 도시되어 있고, 1차 예방 계층 사건은 도 20에 도시되어 있다.

[1114] 1차 평가변수 구성요소(즉, 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 불안정 협심증)의 제1 발생 및 모든 후속 발생을 포함하여 1차 평가변수의 각각의 발생에 대한 총 사건은 도 21에 도시되어 있다. 중요하게는, 도 21은 1차 복합 평가변수의 제1 발생, 제2 발생, 제3 발생 또는 제4 발생까지의 시간이 위약 대조군과 비교하여 이코사펜트 에틸 군에서 일관되게 감소되었음을 도시한다. 제1 및 후속적인 1차

평가변수 사건, 전체 및 구성요소의 비율은 도 22에 도시되어 있다. 복합 1차 평가변수의 구성요소에 대해 이코사펜트 에틸 대 위약 대조군으로 5년 동안 치료받은 모든 100명의 환자에 대한 위험도 차이는 도 23에 도시되어 있다.

[1115] 1차 및 주요 2차 평가변수 구성요소(즉, 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 및 불안정 협심증) 및 주요 2차 평가변수 구성요소(즉, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 및 심혈관 사망)의 제1 발생 및 모든 후속 발생을 포함한 1차 및 주요 2차 효능 평가변수의 각각의 구성요소에 대한 총 사건은 도 24에 도시되어 있다. 중요하게는, 도 24는 1차 평가변수의 각각의 구성요소에 대한 총 사건 또한 유의하게 감소되었음을 도시한다. 2차 예방 계층에서, 총 1차 평가변수 사건은 1,468로부터 988까지 감소되었고(HR 0.66, 95% CI 0.61-0.72, P<0.0001), 1차 예방 계층에서 256으로부터 197까지 감소되었다(HR 0.79, 95% CI 0.65-0.96, P=0.018; $P_{상호작용}$=0.098). 계층화 차이에 대한 조정 없이, 2차 예방 계층에서 총 1차 평가변수 사건은 1,461로부터 964까지(HR 0.65, 95% CI 0.60-0.71, P<0.0001) 그리고 1차 예방 계층에서 263으로부터 221까지 감소되었다(HR 0.86, 95% CI 0.71-1.03, P=0.105); $P_{상호작용}$=0.009.

[1116] 핵심 2차 효능 평가변수에 대한 총 사건: 도 25 내지 도 27은 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중의 주요 2차 평가변수으로부터의 누적 사건 곡선을 도시한다. 전체 누적 사건은 도 25에 도시되어 있으며, 2차 예방 계층 사건은 도 26에 도시되어 있고, 1차 예방 계층 사건은 도 27에 도시되어 있다. 총 주요 2차 평가변수은 도 25에 도시된 바와 같이 이코사펜트 에틸 대 위약으로 861로부터 590까지 유의하게 감소되었다(HR 0.71, 95% CI 0.63-0.79, P<0.0001). 유사한 패턴은 도 26 및 도 27 각각에 도시된 바와 같이 2차 예방 (HR 0.70, 95% CI 0.63-0.79, P<0.0001) 및 1차 예방 (HR 0.71, 95% CI 0.55-0.93, P=0.011) 계층 둘 모두에서 주요 2차 평가변수에 대해 제시되었다, $P_{상호작용}$=0.90. 계층화 차이에 대한 조정 없이, 2차 예방 계층에서 총 핵심 2차 평가변수 사건은 671로부터 478까지(HR 0.69, 95% CI 0.61-0.78, P<0.0001) 그리고 1차 예방에서 142로부터 112까지 감소되었다(HR 0.78, 95% CI 0.60-1.00, P=0.047); $P_{상호작용}$=0.39.

[1117] 유사하게는, 1차 및 주요 2차 효능 평가변수에 대한 총 사건은 무작위배정 이후 총 누적 발생빈도 대 년(year)의 함수로서 도 28 내지 도 33에 추가로 도시되어 있다. 이는, 평균 누적 함수 대 무작위배정로부터 추적관찰 시간, 일수(day)의 함수로서 1차 및 주요 2차 효능 평가변수에 대한 총 사건을 보고하는 도 18 내지 도 20 및 도 25 내지 도 27과 대조적이다. 도 28 및 도 29는 1차 복합 평가변수 및 주요 2차 평가변수 각각의 전체 평균 누적 재발성 사건을 도시한다. 도 30 및 도 31은 2차 예방 계층에 대한 1차 및 주요 2차 평가변수 각각의 재발성 사건을 각각 도시한다. 마지막으로, 도 32 및 도 33은 1차 예방 계층에 대한 1차 및 주요 2차 평가변수 각각의 재발성 사건을 각각 도시한다.

[1118] 전체적으로, 이 연구의 결과는, 이코사펜트 에틸의 사용이 1차 예방뿐만 아니라 2차 예방에서 일치된 이익을 가지면서 총 허혈 사건을 감소시키는 데 있어서 위약과 비교하여 우수하였음을 나타냈다.

[1119] 결론

[1120] 이 연구, 실시예 1에서 나열된 바와 같은 REDUCE-IT 시험에서 총 사건의 분석은 이코사펜트 에틸 대 위약을 이용하여 허혈 사건에서 유의한 감소를 나타냈다. 보다 구체적으로, 이 연구로부터의 결과는, 총 사건에서 1차 복합 효능 결과에 대해 32% 상대 위험도 감소가 존재하였음을 보여준다. 또한, 최초 사건은 25%만큼 감소되었으며, 제2 사건은 28%만큼 감소되었고, 제3 이상의 사건은 50%만큼 감소되었다. 5년 동안 이코사펜트 에틸로 치료받은 모든 100명의 환자에 대해, 대략 총 16건의 1차 평가변수 사건이 예방될 수 있었다: 1 심혈관 사망, 4 심근경색, 1 뇌졸중, 8 관상동맥 혈관재개통, 및 2 에피소드의 불안정 협심증. 핵심 2차 평가변수에 대한 총 사건의 조사는 1차 평가변수에서 관찰된 중요한 허혈 사건에서 유의한 감소로 입증되었다. 2차 예방 계층과 1차 예방 계층 둘 모두에서 일치된 이익이 있었다.

[1121] 복합 일차 평가변수의 각각의 개별적인 구성요소에 대한 총 사건 수에서 유의한 감소가 있었다. 여러 가지 상이한 평가변수(즉, 관상, 대뇌, 치명적, 비치명적, 허혈 사건, 혈관재개통)에 걸친 이코사펜트 에틸의 이러한 이익은, 약물 이익이 트리글리세라이드를 단독으로 낮추는 것으로 설명되지는 않지만 오히려 관찰된 이익을 달성하기 위해 함께 작용하는 트리글리세라이드 저하를 능가하여 약물의 작용 기전은 여러 가지가 있음을 강하게 시사한다. 기본적인 조사는 이 경합을 지지한다. 이코사펜트 에틸은 중증 이상반응 대 위약의 비율에서 유의하지 않은 차이를 가지면서 양호하게 관용되었다. 두 치료군 모두에서 전체 비율이 낮았으며, 치명적인 사건은 없었지만, 심사 출혈성 뇌졸중, 중증 중추신경계 출혈, 또는 위장관 출혈이 유의하게 증가하지 않으면서 중증 출혈이 증가하는 경향이 있었다. 실시예 1에 기재된 바와 같이 REDUCE-IT 연구에서 언급된 심방 세동 또는 조동에

대한 입원은 작았으나 통계적으로 유의한 증가가 있었다. 그렇지만, 심혈관 사망의 유의한 감소를 포함하여 다수의 중요한 허혈 사건이 회피되었으며, 이는 매우 선호할 만한 위험-이익 프로파일을 제공한다. 광범위한 포함 기준과 상대적으로 적은 배제 기준을 감안할 때, 이들 결과는 아테롬성 동맥경화증 또는 당뇨병이 있으며 스타틴-치료 환자의 대부분에게 일반화될 수 있다.

[1122] 결론적으로, 하루에 이코사펜트 에틸 4 g(즉, 하루 2 g)은 확립된 아테롬성 동맥경화증 또는 당뇨병 및 이미 스타틴 요법으로 치료되고 있는 추가 심혈관 위험도 인자를 갖는 환자에서 총 허혈 사건을 유의하게 감소시키고, 이때, 여러 가지 개별 허혈 평가변수에 걸쳐 이익은 일치한다. 심혈관 질환 또는 당뇨병을 가진 트리글리세라이드가 상승한 환자에서, 이코사펜트 에틸은 2차 및 1차 예방 둘 모두에서 총 허혈 사건을 감소시킨다. 공복 트리글리세라이드가 135 mg/dL 이상인 환자에서, 아테롬성동맥경화증성 사건의 총 부담을 감소시키려면 이코사펜트 에틸이 고려되어야 한다.

[1123] 실시예 3: 스타틴-치료 환자에서 총 허혈 사건에 미치는 이코사펜트 에틸의 영향

[1124] 실시예 1에서 전술한 바와 같이, 제1 사건까지의 시간 분석에서, 이코사펜트 에틸은 스타틴을 투여받은 트리글리세라이드가 상승된 환자 중에서 심혈관 사망을 포함한 허혈 사건의 위험도를 유의하게 감소시켰다. 그러나, 이들 환자는 제1 및 후속적인 허혈 사건에 대한 위험도에 남아있다. 실시예 2로부터의 결과는, 이코사펜트 에틸의 사용이 총 허혈 사건을 감소시키는 데 있어서 위약과 비교하여 우수하고, 1차 예방뿐만 아니라 2차 예방에서 일치된 이익을 가졌다. 이 실시예에 기재된 연구의 목적은 REDUCE-IT 시험으로부터 환자에서 이코사펜트 에틸이 총 허혈 사건을 감소시키는 정도를 결정하기 위해 사전-명시된 분석을 사용하는 것이었다.

[1125] 방법

[1126] 하기 연구는 다기관, 위약-대조 임상 시험이었고, 이의 세부사항은 상기 실시예 1, REDUCE-IT 설계에 기재되어 있다. 간략하게는, REDUCE-IT 시험은 트리글리세라이드 ≥135 및 <500 mg/dL(216 mg/dL의 중앙값 기준선) 및 LDL-콜레스테롤 >40 및 ≤100 mg/dL(75 mg/dL의 중앙값 기준선), 및 아테롬성 동맥경화증의 이력(즉, 71% 환자) 또는 당뇨병(즉, 29% 환자)을 갖는 8,179명의 스타틴-치료 환자를 이코사펜트 에틸 4 g/일 또는 위약에 무작위 배정하였다. 주요 결과는 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증에 대한 입원으로서 정의되는 총 1차 복합 평가변수 사건, 및 심혈관 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 총 핵심 2차 복합 평가변수 사건으로서 정의되었다. 이 연구의 맥락에서, 총 사건은 임의의 최초 사건뿐만 아니라 임의의 후속 사건을 지칭한다. 총 사건의 차이는 둘 모두는 사전-명시된 앤더슨-길, 바이-린-바이스펠트(리 앤드 라가코스), 및 사후 및 조인트-프래일티 분석을 비롯한 다른 통계학적 모델을 사용하여 결정되었다.

[1127] 본 사전명시된 분석에 대해, 1차 결과는 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통 또는 불안정 협심증에 대한 입원의 복합으로 구성된 제1 허혈 사건 + 후속 허혈 사건 전체였다. 경질 주요 유해 심혈관 사건(즉, 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)의 복합은 음식 및 약물 투여로부터 제안 당 "핵심 2차 평가변수"으로서 설계되었다. 제1 및 후속적인 사건 전체의 탐색적 분석 또한, 핵심 2차 복합 평가변수에 대해 수행되었다.

[1128] 기준선 특징은 치료군 사이에서 범주 변수에 대해 카이-제곱 검정 및 연속 변수에 대해 윌콕슨 순위 합 검정을 사용하여 비교되었다. 제1 및 후속적인(재발성) 사건 데이터를 분석하기 위한 몇몇 방법이 존재한다. 사전-명시된 통계학적 방법으로서, 음이항 퇴행은 총 심혈관 사건의 비율 및 비율비를 계산하는데 사용되었고, 이는 사건의 각각의 환자의 위험도에서 변동성을 고려하였다. 사전-명시된 보조 분석으로서, 변형된 바이-린-바이스펠트 방법(리 앤드 라가코스 변형)은 제1 사건, 제2 사건 또는 제3 사건까지의 시간에 대한 위험비(HR)를 계산하는 데 사용되었다. 추가 사전-명시된 분석으로서, 카운팅-과정 제제와 함께 콕스 비례 위험도를 사용하는 앤더슨-길 모델은 총 사건을 모델화하는 데 수행되었다. 또한, 심혈관 사망으로 인한 유익한 중도절단을 설명하기 위해 총 비치명적 사건에 대한 HR은 조인트 프레일티 모델을 사용하여 계산되었다(문헌[Rondeau V. Joint frailty models for recurring event and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. Biostatistics. 2007; 8:708-21] 참조). 조인트 프레일티 모델은 동시에 치명적이지 않은 치명적인 CV 사건에 대한 위험 기능을 추정하고 치명적이지 않은 사건이 발생하기 쉬운 환자는 심혈 관계 사망 위험도가 높다는 사실을 고려한다. 조인트 프레일티 모델의 적용은 프레일티 항에 대해 감마 분포를 사용했다.

[1129] 통계적 모델의 성능 및 타당성을 개선하기 위해, 번들링 접근법이 사용되어, CV 사망과 같은 날에 발생하는 치명적이지 않은 사건은 배제되었고, 최대 하나의 비 치명적 사건이 임의의 주어진 날에 카운트되었다(예를 들어,

환자의 사망을 초래한 심근경색 후에 발생하는 관상동맥 혈관재개통의 경우, 사망만 포함될 것임). 이 번들링 접근법을 사용한 배제 없이 완전한 심사 평가변수 사건 데이터세트를 사용한 통계 분석도 결정되었다.

[1130] 모든 효능 분석은 치료 의도 원칙에 따라 수행되었다. 모든 테스트는 다중 비교에 대한 조정없이 5%의 양측 공칭 유의성 수준에 기초하였으며, 이러한 평가변수에 대해 사전명시된 계획과 일치한다.

[1131] 결과

[1132] 총 8,179명의 환자가 무작위배정되었고, 4.9년의 중앙값 동안 추적관찰되었다. 기준선 특성은 표 40에 나타낸 바와 같이 이코사펜트 에틸 및 위약군에 걸쳐 양호하게 일치하였다. 기준선에서, 중앙값 트리글리세라이드 수준은 216 mg/dL였고, 중앙값 LDL-C 수준은 75 mg/dL였다. 치료군 및 사건이 없는 환자, 단일 사건 및 다수의 후속 사건에 대한 추가 기준선 특징은 각각 표 39 및 40에 제시되어 있다.

표 39. 이코사펜트 에틸 및 위약 치료군에서 환자의 기준선 특징

	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	*P* 값 [1]
인구 통계			
연령 (세), 중앙값 (Q1-Q3)	64.0 (57.0 - 69.0)	64.0 (57.0 - 69.0)	0.7446
연령 ≥65 세, n (%)	1857 (45.4%)	1906 (46.6%)	0.2815
남성, n (%)	2927 (71.6%)	2895 (70.8%)	0.4245
백인, n (%)[2]	3691 (90.3%)	3688 (90.2%)	0.9110
BMI (kg/m^2), 중앙값 (Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.5)	30.8 (27.9 - 34.7)	0.3247
BMI ≥30, n (%)[3]	2331 (57.0%)	2362 (57.8%)	0.5287
계층화 인자			
지리학적 지역, n (%)			0.9924
서구화됨 [4]	2906 (71.1%)	2905 (71.0%)	
동유럽 [5]	1053 (25.8%)	1053 (25.7%)	
아시아 태평양 [6]	130 (3.2%)	132 (3.2%)	
CV 위험도 범주, n (%)			0.9943
2 차 예방	2892 (70.7%)	2893 (70.7%)	
1 차 예방	1197 (29.3%)	1197 (29.3%)	
에제티미베 사용, n (%)	262 (6.4%)	262 (6.4%)	0.9977
스타틴 강도 및 당뇨병 상태			
스타틴 강도, n (%)			0.1551
저	254 (6.2%)	267 (6.5%)	
중	2533 (61.9%)	2575 (63.0%)	
고	1290 (31.5%)	1226 (30.0%)	
결측	12 (0.3%)	22 (0.5%)	
당뇨병, n (%)			0.9926
I 형 당뇨병	27 (0.7%)	30 (0.7%)	
II 형 당뇨병	2367 (57.9%)	2363 (57.8%)	
기준선에서 당뇨병 없음	1695 (41.5%)	1694 (41.4%)	
결측	0	3 (0.1%)	
검사실 측정			
hsCRP (mg/L), 중앙값 (Q1-Q3)	2.2 (1.1 - 4.5)	2.1 (1.1 - 4.5)	0.7197
트리글리세라이드 (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)	0.9120

[1133]

	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	*P* 값 [1]
HDL-C (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	40.0 (34.5 - 46.0)	40.0 (35.0 - 46.0)	0.1370
LDL-C (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	74.5 (62.0 - 88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)	0.0284
LDL-C 삼분위, n(%)			0.0556
최저 (≤67 mg/dL)	14831 (36.2%)	1386 (33.9%)	
중간 (>67 - ≤84 mg/dL)	1347 (32.9%)	1364 (33.3%)	
상위 (>84 mg/dL)	1258 (30.8%)	1339 (32.7%)	
결측	3 (0.1%)	1	
트리글리세라이드 범주, n (%)			0.8297
<150 mg/dL	412 (10.1%)	429 (10.5%)	
150 내지 < 200 mg/dL	1193 (29.2%)	1191 (29.1%)	
≥ 200 mg/dL	2481 (60.7%)	2469 (60.4%)	
트리글리세라이드 삼분위, n (%)			0.4887
최저 (≤190 mg/dL)	1378 (33.7%)	1381 (33.8%)	
중간 (>190 - ≤250 mg/dL)	1370 (33.5%)	1326 (32.4%)	
상위 (>250 mg/dL)	1338 (32.7%)	1382 (33.8%)	
결측	3 (0.1%)	1	
트리글리세라이드 ≥ 200 mg/dL 및 HDL-C ≤ 35 mg/dL, n (%)	823 (20.1%)	794 (19.4%)	0.4019
EPA (μg/mL), 중앙값 (Q1-Q3)	26.1 (17.1 - 40.1)	26.1 (17.1 - 39.9)	0.8867
심혈관 질환 이력[7]			
과거 죽상동맥경화성 심혈관 질환 (ASCVD), n (%)	2816 (68.9%)	2835 (69.3%)	0.6667
과거 아테롬성동맥경화증성 관상동맥 질환 및 관련 병적 상태	2387 (58.4%)	2393 (58.5%)	0.9107
허혈성 확장형 심근병증	137 (3.4%)	109 (2.7%)	0.0702
심근경색	1938 (47.4%)	1881 (46.0%)	0.2065
불안정 협심증	1017 (24.9%)	1015 (24.8%)	0.9592
과거 아테롬성동맥경화증성 뇌혈관 질환 및 관련 병적 상태, n (%)	641 (15.7%)	662 (16.2%)	0.5457
경동맥 질환	343 (8.4%)	372 (9.1%)	0.2730
허혈성 뇌졸중	267 (6.5%)	242 (5.9%)	0.2529

[1134]

	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	*P* 값 [1]
일과성 허혈 발작	194 (4.7%)	181 (4.4%)	0.4925
과거 아테롬성동맥경화증성 말초 동맥 질환, n (%)	387 (9.5%)	388 (9.5%)	1.0000
간헐성 파행증의 증상 없이 ABI <0.9	97 (2.4%)	76 (1.9%)	0.1073
말초 동맥 질환	377 (9.2%)	377 (9.2%)	1.0000
과거 비-아테롬성동맥경화증성 심혈관 질환, n (%)	3649 (89.2%)	3645 (89.1%)	0.8868
과거 구조적 심장 장애	827 (20.2%)	866 (21.2%)	0.2997
울혈성 심부전	703 (17.2%)	743 (18.2%)	0.2583
비대 심근병증	23 (0.6%)	20 (0.5%)	0.6507
비-허혈성 확장형 심근병증	35 (0.9%)	29 (0.7%)	0.4552
비-류마티스성 심장 판막 질환	150 (3.7%)	163 (4.0%)	0.4892
류마티스성 심장 판막 질환	17 (0.4%)	9 (0.2%)	0.1215
과거 심장 부정맥	229 (5.6%)	243 (5.9%)	0.5377
1 도 초과의 방실 차단	51 (1.2%)	54 (1.3%)	0.8444
동기능 부전 증후군	30 (0.7%)	32 (0.8%)	0.8987
심방 세동/심방 조동 이외의 상심실성 빈맥	74 (1.8%)	77 (1.9%)	0.8696
지속성 심실 빈맥	34 (0.8%)	34 (0.8%)	1.0000
염전성 심실 빈맥	1 (0.0%)	3 (0.1%)	0.6249
심실 세동	61 (1.5%)	65 (1.6%)	0.7877
과거 비-심장/비-아테롬성동맥경화증성 혈관 장애, n (%)	3568 (87.3%)	3566 (87.2%)	0.9472
동맥 색전증	12 (0.3%)	9 (0.2%)	0.5229
심부 정맥 혈전증	70 (1.7%)	60 (1.5%)	0.3785
고혈압	3541 (86.6%)	3543 (86.6%)	0.9741
저혈압	45 (1.1%)	33 (0.8%)	0.1745
폐색전	31 (0.8%)	42 (1.0%)	0.2396
비-허혈성 뇌졸중	79 (1.9%)	84 (2.1%)	0.7518
출혈성 뇌졸중	18 (0.4%)	22 (0.5%)	0.6350
미지 기원의 뇌졸중	63 (1.5%)	62 (1.5%)	0.9285

[1135]

	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	*P* 값 [1]
기타 과거 질병			
대사 증후군	507 (12.4%)	540 (13.2%)	0.2896
기준선 검사적 이상, n (%)	1783 (43.6%)	1707 (41.7%)	0.0893
신장 장애	470 (11.5%)	429 (10.5%)	0.1474
크레아틴 청소율 (CRCL) >30 및 <60 ML/분	309 (7.6%)	286 (7.0%)	0.3279
거대알부민뇨	34 (0.8%)	24 (0.6%)	0.1909
미세알부민뇨	146 (3.6%)	134 (3.3%)	0.4664
단백뇨	75 (1.8%)	63 (1.5%)	0.3046
기타 병적 상태	173 (4.2%)	173 (4.2%)	1.0000
췌장염	14 (0.3%)	9 (0.2%)	0.3067
망막병증	161 (3.9%)	167 (4.1%)	0.7782
경동맥 협착증 [8]			
n	316	346	
평균 (%) (SD)	59.0 (21.04)	56.9 (22.99)	0.4101
기준선에서 복용된 약물			
항당뇨병제, n (%)	2190 (53.6%)	2196 (53.7%)	0.9036
항고혈압제	3895 (95.3%)	3895 (95.2%)	0.9605
항혈소판제[9]	3257 (79.7%)	3236 (79.1%)	0.5514
하나의 항혈소판제	2416 (59.09%)	2408 (58.88%)	0.8469
2 가지 이상의 항혈소판제	841 (20.57%)	828 (20.4%)	0.7171
항응고제	385 (9.4%)	390 (9.5%)	0.8531
항응고제 + 항혈소판제	137 (3.4%)	137 (3.4%)	0.9984
항혈전제 없음	584 (14.3%)	601 (14.7%)	0.5965
ACE	2112 (51.7%)	2131 (52.1%)	0.6825

[1136]

	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	*P* 값 [1]
ARB	1108 (27.1%)	1096 (26.8%)	0.7598
ACE 또는 ARB	3164 (77.4%)	3176 (77.7%)	0.7662
베타 차단제	2902 (71.0%)	2880 (70.4%)	0.5812

약어: ABI = 발목 상완 지수; ACE = 안지오텐신-전환 효소; ARB = 안지오텐신 수용체 차단제.
백분율은 ITT 집단(N) 내 각각의 치료군에의 무작위배정 대상자의 수에 기초한다.
일반적으로, 기준선 값은 무작위배정 전에 수득된 마지막 비-결측 측정으로서 정의된다.
분취 초원심분리를 통해 수득된 기준선 LDL-C 값은 이 값이 결측되지 않는 한, 사용되었다. LDL-C 분취 초원심분리 값이 결측된다면, 다른 LDL-C 값이 사용되었고, 이때 우선 순위는 LDL-C 직접 측정으로부터 수득된 값, 뒤이어 프로드왈드 계산(TG < 400 mg/dL 을 갖는 대상자에 대해서만)에 의해 도출된 LDL-C, 및 최종적으로 존스 홉킨스 대학교 시험자에 의해 공개된 계산을 사용하여 도출된 LDL-C 이었다.[1]
모든 다른 지질 및 지질단백질 마커 파라미터에 대해, 가능한 곳이라면 어디서나, 기준선은 방문 2(0 일째) 값 및 선행 방문 1(또는 방문 1.1) 값의 산술 평균으로서 도출되었다. 이들 값 중 하나만 적용 가능하다면, 단일 적용 가능한 값은 기준선으로서 사용되었다.
[1] *P* 값은 연속 변수에 대해 윌콕슨 순위-합 검정 및 범주 범수에 대해 카이-제곱 검정으로부터의 것이다.
[2] 인종은 시험자에 의해 보고된 바와 같다.
[3] 체질량 지수는 키 미터의 제곱으로 나눈 체중 킬로그램이다.
[4] 서구화된 지역은 오스트레일리아, 캐나다, 네덜란드, 뉴질랜드, 미국 및 남아프리카를 포함한다.
[5] 동유럽 지역은 폴란드, 루마니아, 러시아 연방 및 우크라이나를 포함한다.
[6] 아시아 태평양 지역은 인도를 포함한다.
[7] 요약은 CV 이력 사례 보고 형태(CRF)로부터 수합된 데이터에 기초한다.
[8] 100%에 걸친 값을 갖는 경동맥 협착증(%)의 2 개 아웃라이어는 분석으로부터 배제된다. >x% 및 <y%의 범주 형식에서 보고된 경동맥 협착증(%) 데이터는 각각 x% 및 y%로서 분석되고; x% 내지 y%로 보고된 데이터는 x% 및 y%의 평균으로서 분석된다.
[9] 이중 항혈소판제는, 두 구성요소 모두가 항혈소판제 효과를 확인하는 규제 승인의 강력한 이력을 갖는다면, 하나의 요소가 강력한 규제 승인을 결여한 조합을 배제하는 것으로 분류되었다(예를 들어, 아스피린 + 마그네슘 옥사이드는 마그네슘 옥사이드가 항혈소판제로서 강력한 규제 보조를 결여하기 때문에 단일 작용제로서 분류되었음).

[1137]

표 40. 1 차 평가변수 사건 없음, 단일 사건, 또는 다수의 사건을 갖는 환자의 기준선 특징

	사건 없음 (N=6573)	1 사건 (N=844)	다수의 사건 (N=762)	*P* 값 [1]
인구 통계				
연령 (세), 중앙값 (Q1-Q3)	63.0 (57.0 - 69.0)	65.0 (59.0 - 71.0)	64.0 (58.0 - 70.0)	0.0400
연령 ≥ 65 세, n (%)	2939 (44.7%)	456 (54.0%)	368 (48.3%)	0.0217
남성, n (%)	4556 (69.3%)	661 (78.3%)	605 (79.4%)	0.5972
백인, n (%)[2]	5921 (90.1%)	765 (90.6%)	693 (90.9%)	0.8328
BMI (kg/m^2), 중앙값 (Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.6)	31.1 (27.8 - 34.7)	30.8 (28.0 - 34.2)	0.2609
BMI ≥ 30, n (%)[3]	3762 (57.2%)	499 (59.1%)	432 (56.7%)	0.4656
계층화 인자				
지리학적 지역				0.0082
서구화됨 [4]	4547 (69.2%)	639 (75.7%)	625 (82.0%)	
동유럽 [5]	1796 (27.3%)	185 (21.9%)	125 (16.4%)	
아시아 태평양 [6]	230 (3.5%)	20 (2.4%)	12 (1.6%)	
무작위배정된 CV 위험도 범주, n (%)				<.0001
2 차 예방	4488 (68.3%)	640 (75.8%)	657 (86.2%)	
1 차 예방	2085 (31.7%)	204 (24.2%)	105 (13.8%)	
에제티미베 사용, n (%)	401 (6.1%)	59 (7.0%)	64 (8.4%)	0.2892
스타틴 강도 및 당뇨병 상태				
스타틴 강도, n (%)				0.7138
저	436 (6.6%)	52 (6.2%)	44 (5.8%)	
중	4153 (63.2%)	520 (61.6%)	451 (59.2%)	
고	1953 (29.7%)	270 (32.0%)	265 (34.8%)	
결측	31 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	
당뇨병, n (%)				0.4420
I 형	44 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	
II 형	3773 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	
기준선에서 당뇨병 없음	2752 (41.9%)	328 (38.9%)	309 (40.6%)	
결측	3 (0.0%)	0	0	

[1138]

	사건 없음 (N=6573)	1 사건 (N=844)	다수의 사건 (N=762)	*P* 값 [1]
검사실 측정				
hsCRP (mg/L), 중앙값 (Q1-Q3)	2.1 (1.1 - 4.4)	2.4 (1.2 - 5.3)	2.4 (1.2 - 4.6)	0.3325
트리글리세라이드 (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	215.5 (176.0 - 272.0)	215.5 (175.0 - 270.3)	223.0 (178.5 - 285.5)	0.0701
HDL-C (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	40.0 (35.0 - 46.0)	39.5 (34.4 - 45.5)	38.8 (33.5 - 44.5)	0.0631
LDL-C (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	75.0 (62.0 - 89.0)	75.0 (63.0 - 88.0)	75.0 (63.0 - 89.0)	0.7384
LDL-C 삼분위, n (%)				0.5416
최저 (≤67 mg/dL)	2321 (35.3%)	283 (33.5%)	263 (34.5%)	
중간 (>67 - ≤84 mg/dL)	2156 (32.8%)	302 (35.8%)	253 (33.2%)	
상위 (>84 mg/dL)	2092 (31.8%)	259 (30.7%)	246 (32.3%)	
트리글리세라이드 범주				
<150 mg/dL	686 (10.4%)	79 (9.4%)	76 (10.0%)	
150 내지 ≤200 mg/dL	1922 (29.2%)	259 (30.7%)	203 (26.6%)	
≥ 200 mg/dL	3961 (60.3%)	506 (60.0%)	483 (63.4%)	
트리글리세라이드 삼분위, n (%)				0.1993
최저 (≤190 mg/dL)	2235 (34.0%)	287 (34.0%)	237 (31.1%)	
중간 (>190 - ≤250 mg/dL)	2167 (33.0%)	283 (33.5%)	246 (32.3%)	
상위 (>250 mg/dL)	2167 (33.0%)	274 (32.5%)	279 (36.6%)	
최저				
트리글리세라이드 ≥ 200 mg/dL 및 HDL-C ≤ 35 mg/dL	1254 (19.1%)	173 (20.5%)	190 (24.9%)	0.0336
EPA (μg/mL), 중앙값 (Q1-Q3)	26.2 (17.2 - 40.4)	24.6 (15.9 - 36.7)	26.9 (17.7 - 40.2)	0.0120
심혈관 질환 이력 [7]				
과거 죽상동맥경화성 심혈관 질환 (ASCVD)	4370 (66.5%)	633 (75.0%)	648 (85.0%)	<.0001
과거 아테롬성동맥경화증성 관상동맥 질환 및 관련 병적 상태	3662 (55.7%)	542 (64.2%)	576 (75.6%)	<.0001
심근경색	2931 (44.6%)	430 (50.9%)	458 (60.1%)	<.0002
불안정 협심증	1497 (22.8%)	236 (28.0%)	299 (39.2%)	<.0001

	사건 없음 (N=6573)	1 사건 (N=844)	다수의 사건 (N=762)	*P* 값 [1]
허혈성 확장형 심근병증	164 (2.5%)	46 (5.5%)	36 (4.7%)	0.5707
과거 아테롬성동맥경화증성 뇌혈관 질환 및 관련 병적 상태	965 (14.7%)	173 (20.5%)	165 (21.7%)	0.5816
경동맥 질환	543 (8.3%)	90 (10.7%)	82 (10.8%)	1.0000
허혈성 뇌졸중	380 (5.8%)	64 (7.6%)	65 (8.5%)	0.5203
일과성 허혈 발작	254 (3.9%)	61 (7.2%)	60 (7.9%)	0.6371
과거 아테롬성동맥경화증성 말초 동맥 질환	548 (8.3%)	109 (12.9%)	118 (15.5%)	0.115
말초 동맥 질환	534 (8.1%)	106 (12.6%)	114 (15.0%)	0.1679
간헐성 파행증의 증상 없이 ABI <0.9	132 (2.0%)	24 (2.8%)	17 (2.2%)	0.5269
과거 비-아테롬성동맥경화증성 심혈관 질환	5836 (88.8%)	775 (91.8%)	683 (89.6%)	0.1420
과거 구조적 심장 장애	1289 (19.6%)	234 (27.7%)	170 (22.3%)	0.0133
울혈성 심부전	1099 (16.7%)	200 (23.7%)	147 (19.3%)	0.0337
비대 심근병증	32 (0.5%)	6 (0.7%)	5 (0.7%)	1.0000
비-허혈성 확장형 심근병증	49 (0.7%)	11 (1.3%)	4 (0.5%)	0.1239
비-류마티스성 심장 판막 질환	225 (3.4%)	54 (6.4%)	34 (4.5%)	0.0996
류마티스성 심장 판막 질환	22 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0.6265
과거 심장 부정맥	354 (5.4%)	65 (7.7%)	53 (7.0%)	0.6323
1 도 초과의 방실 차단	77 (1.2%)	15 (1.8%)	13 (1.7%)	1.0000
동기능 부전 증후군	49 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	0.4056
심방 세동/심방 조동 이외의 상심실성 빈맥	115 (1.7%)	24 (2.8%)	12 (1.6%)	0.0934
지속성 심실 빈맥	50 (0.8%)	10 (1.2%)	8 (1.0%)	0.8179
염전성 심실 빈맥	3 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0.4744
심실 세동	95 (1.4%)	16 (1.9%)	15 (2.0%)	1.0000

[1139]

	사건 없음 (N=6573)	1 사건 (N=844)	다수의 사건 (N=762)	*P* 값 [1]
과거 비-심장성/비-아테롬성동맥경화증성 혈관 장애	5716 (87.0%)	752 (89.1%)	666 (87.4%)	0.3125
저혈압	52 (0.8%)	9 (1.1%)	17 (2.2%)	0.0754
고혈압	5669 (86.2%)	750 (88.9%)	665 (87.3%)	0.3544
비-허혈성 뇌졸중	123 (1.9%)	24 (2.8%)	16 (2.1%)	0.4231
출혈성 뇌졸중	32 (0.5%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	1.0000
미지 기원의 뇌졸중	92 (1.4%)	20 (2.4%)	13 (1.7%)	0.3826
동맥 색전증	9 (0.1%)	11 (1.3%)	1 (0.1%)	0.0069
심부 정맥 혈전증	90 (1.4%)	20 (2.4%)	20 (2.6%)	0.7514
폐색전	49 (0.7%)	12 (1.4%)	12 (1.6%)	0.8391
심혈관 위험도에 영향을 주는 기타 과거 질병 또는 조사	4870 (74.1%)	642 (76.1%)	587 (77.0%)	0.6799
과거 대사 장애	3988 (60.7%)	530 (62.8%)	477 (62.6%)	0.9588
I 형 당뇨병	45 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	0.4056
II 형 당뇨병	3774 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	0.3872
대사 증후군	843 (12.8%)	108 (12.8%)	96 (12.6%)	0.9402
기준선 검사적 이상	2725 (41.5%)	395 (46.8%)	370 (48.6%)	0.4842
신장 장애	660 (10.0%)	129 (15.3%)	110 (14.4%)	0.6737
크레아틴 청소율 >30 mL/분 내지 <60 mL/분	430 (6.5%)	83 (9.8%)	82 (10.8%)	0.5651
단백뇨	100 (1.5%)	20 (2.4%)	18 (2.4%)	1.0000
거대알부민뇨	43 (0.7%)	7 (0.8%)	8 (1.0%)	0.7964
미세알부민뇨	217 (3.3%)	38 (4.5%)	25 (3.3%)	0.2468
기타 병적 상태	275 (4.2%)	42 (5.0%)	29 (3.8%)	0.2754
췌장염	19 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1.0000
망막병증	259 (3.9%)	42 (5.0%)	27 (3.5%)	0.1758
경동맥 협착증[8]				
n	503	86	73	
평균 (%) (SD)	57.0(21.94)	58.2(22.85)	63.5(21.67)	0.1582

[1140]

기준선에서 복용된 약물				
항당뇨병제	3498 (53.2%)	478 (56.6%)	410 (53.8%)	0.2548
항고혈압제	6239 (94.9%)	817 (96.8%)	734 (96.3%)	0.6008
항혈소판제	5138 (78.2%)	691 (81.9%)	664 (87.1%)	0.0037
하나의 항혈소판제	3912 (59.52%)	486 (57.58%)	426 (55.91%)	0.4980
2 가지 이상의 항혈소판제	1226 (18.65%)	205 (24.29%)	238 (31.23%)	0.0019
항응고제	560 (8.5%)	125 (14.8%)	90 (11.8%)	0.0780
항응고제 + 항혈소판제	185 (2.8%)	46 (5.5%)	43 (5.6%)	0.8661
항혈전제 없음	1060 (16.1%)	74 (8.8%)	51 (6.7%)	0.1212
ACE	3424 (52.1%)	429 (50.8%)	390 (51.2%)	0.8880
ARB	1743 (26.5%)	235 (27.8%)	226 (29.7%)	0.4220
ACE 또는 ARB	5090 (77.4%)	645 (76.4%)	605 (79.4%)	0.1518
베타 차단제	4541 (69.1%)	655 (77.6%)	586 (76.9%)	0.7368

약어: ABI = 발목 상완 지수; ACE = 안지오텐신-전환 효소; ARB = 안지오텐신 수용체 차단제.
일반적으로, 기준선 값은 무작위배정 전에 수득된 마지막 비-결측 측정으로서 정의된다.
분취 초원심분리를 통해 수득된 기준선 LDL-C 값은 이 값이 결측되지 않는 한, 사용되었다. LDL-C 분취 초원심분리 값이 결측된다면, 다른 LDL-C 값이 사용되었고, 이때 우선 순위는 LDL-C 직접 측정으로부터 수득된 값, 뒤이어 프로드왈드 계산(TG < 400 mg/dL 을 갖는 대상자에 대해서만)에 의해 도출된 LDL-C, 및 최종적으로 존스 홉킨스 대학교 시험자에 의해 공개된 계산을 사용하여 도출된 LDL-C 이었다.
모든 다른 지질 및 지질단백질 마커 파라미터에 대해, 가능한 곳이라면 어디서나, 기준선은 방문 2(0 일째) 값 및 선행 방문 1(또는 방문 1.1) 값의 산술 평균으로서 도출되었다. 이들 값 중 하나만 적용 가능하다면, 단일 적용 가능한 값은 기준선으로서 사용되었다.
[1] 단일 사건 군과 복수 사건 군을 비교하는 P-값은 연속 변수에 대해 윌콕슨 순위-합 검정 및 범주 변수에 대해 카이-제곱 검정으로부터의 것이다.
[2] 인종은 시험자에 의해 보고된 바와 같다.
[3] 체질량 지수는 키 미터의 제곱으로 나눈 체중 킬로그램이다.
[4] 서구화된 지역은 오스트레일리아, 캐나다, 네덜란드, 뉴질랜드, 미국 및 남아프리카를 포함한다.
[5] 동유럽 지역은 폴란드, 루마니아, 러시아 연방 및 우크라이나를 포함한다.
[6] 아시아 태평양 지역은 인도를 포함한다.
[7] 요약은 CV 이력 사례 보고 형태(CRF)로부터 수합된 데이터에 기초한다.
[8] 100%에 걸친 값을 갖는 경동맥 협착증(%)의 2 개 아웃라이어는 분석으로부터 배제된다. >x% 및 <y%의 범주 형식에서 보고된 경동맥 협착증(%) 데이터는 각각 x% 및 y%로서 분석되고; x% 내지 y%로 보고된 데이터는 x% 및 y%의 평균으로서 분석된다.
[9] 이중 항혈소판제는, 두 구성요소 모두가 항혈소판제 효과를 확인하는 규제 승인의 강력한 이력을 갖는다면, 하나의 요소가 강력한 규제 승인을 결여한 조합을 배제하는 것으로 분류되었다(예를 들어, 아스피린 + 마그네슘 옥사이드는 마그네슘 옥사이드가 항혈소판제로서 강력한 규제 보조를 결여하기 때문에 단일 작용제로서 분류되었음).

[1141]

[1142] 기준선에서, 이코사펜트 에틸 및 위약 치료 아암 각각에서 적어도 하나의 다른 심혈관 약물을 복용하는 환자의 백분율은 하기와 같았다: 항혈소판제(79.7% 및 79.1%), 베타 차단제(71.0% 및 70.4%), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제(51.7% 및 52.1%), 또는 안지오텐신 수용체 차단제(27.1% 및 26.8%).

[1143] 1차 효능 평가 평가변수에 대한 총 사건: 8,179명의 무작위배정 환자에 걸쳐, 표 41 및 도 34, 도 35a 및 도 35b에 제시된 바와 같이 총 2,909건의 평가변수 사건에 대해 1,606건(즉, 55.2%)의 최초의 1차 평가변수 사건 및 1,303건(즉, 44.8%)의 추가 1차 평가변수 사건이 존재하였다. 762건의 제2 1차 평가변수 사건, 272건의 제3 1차 평가변수 사건, 129건의 제4 1차 평가변수, 및 140건의 더 많은 1차 평가변수 사건이 존재하였다. 하나 이상의 1차 평가변수를 갖는 환자의 수(%)는 AMR101 군에서 705명(17.2%) 및 위약군에서 901명(22.0%)이었다.

표 41. 단일 달력일에 단일 사건으로서 발생하는 다수의 평가변수의 통계학적 취급을 설명하는 총 1 차 및 주요 2 차 복합 평가변수

n (%)	1 차 평가변수			핵심 2 차 평가변수		
	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)
감소 전의 총 사건	1185 (40.7)	1724 (59.3)	2909* (100)	590 (42.0)	816 (58.0)	1406 (100)
감소 후의 총 사건	1076 (41.0)	1546 (59.0)	2622 (100)	558 (42.1)	767 (57.9)	1325 (100)
치명적 사건	174 (45.0)	213 (55.0)	387 (100)	174 (45.0)	213 (55.0)	387 (100)
비치명적 사건	902 (40.4)	1333 (59.6)	2235 (100)	384 (40.9)	554 (59.1)	938 (100)

백분율은 각각의 범주 내에서 무작위배정 환자의 총 수에 기초한다.
*총 2909 건의 사건을 경험하는 총 1606 명의 환자에 대해, 단일 사건은 844 명의 환자(844 건의 사건)에 의해 경험되었고, 2 개 이상의 사건은 762 명의 환자(2065 건의 사건)에 의해 경험되었다.
ǂ 감소는 1) 사망과 동일한 일자에 임의의 비치명적 사건이 제거되고, 2) 2 건의 비치명적 사건이 동일한 일자에 발생한다면 제 1 사건만 카운트됨을 의미한다.

[1144]

[1145] 동일한 일자에 재발성 사건을 포함하여 1차 평가변수 및 핵심 2차 평가변수에서의 총 사건의 요약은 표 42에 제시된다. 총 1406개의 핵심 2차 평가변수 사건에 대해 1065개(75.7%)의 제1 핵심 2차 평가변수 사건 및 341개(24.3%)의 추가 핵심 2차 평가변수 사건이 존재하였다. 253개의 제2 핵심 2차 평가변수 사건, 57개의 제3 핵심 2차 평가변수 사건, 14개의 제4 핵심 2차 평가변수 사건, 및 17개의 그 이상의 핵심 2차 평가변수 사건이 존재하였다. 하나 이상의 핵심 2차 평가변수를 갖는 환자의 수(%)는 AMR101 군에서 459명(11.2%) 및 위약군에서 606명(14.8%)이었다.

표 42. 동일한 일자에 재발성 사건을 포함하여 1 차 평가변수 및 핵심 2 차 평가변수에서의 총 사건의 요약(ITT 집단)

사건, n (%)	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)
1 차 평가변수 사건	1185 (40.7)	1724 (59.3)	2909
≥1 사건	705 (43.9)	901 (56.1)	1606
≥2 사건	299 (39.2)	463 (60.8)	762
≥3 사건	96 (35.3)	176 (64.7)	272
≥4 사건	36 (27.9)	93 (72.1)	129
기타	49 (35.0)	91 (65.0)	140
핵심 2 차 평가변수 사건	590 (42.0)	816 (58.0)	1406
≥1 사건	459 (43.1)	606 (56.9)	1065
≥2 사건	96 (37.9)	157 (62.1)	253
≥3 사건	20 (35.1)	37 (64.9)	57
≥4 사건	6 (42.9)	8 (57.1)	14
기타	9 (52.9)	8 (47.1)	17

약어: ITT =치료 의향.
주석: 각각의 범주 내 사건의 백분율은 사건의 총 수를 분모로서 사용하여 계산되었다.

[1146]

[1147] 제1 및 후속적인 1차 평가변수 사건, 전체 및 구성요소의 비율은 도 36에 도시되어 있다. 762건의 제2 사건, 272건의 제3 사건, 및 269건의 제4 이상의 사건이 존재하였다. 전체, 총(즉, 제1 및 후속적인) 1차 평가변수 사건 비율은 도 37a에서 중앙 예시에서 도시된 바와 같이 이코사펜트 에틸을 이용하여 1000 환자 년당 89로부터 61까지 감소되었다(즉, 비율 비(RR) 0.70, 95% CI 0.62-0.78, P<0.0001). 바이-린-바이스펠트(Wei-Lin-Weissfeld) 모델을 사용하여, 1차 복합 평가변수의 제1 발생은 이코사펜트 에틸 대 위약(즉, HR 0.75, 95% CI 0.68-0.83, P <0.0001)으로 감소되었고, 제2 발생빈도(즉, HR 0.68, 95% CI 0.60-0.78, P <0.0001)도 마찬가지였다. 이코사펜트 에틸을 이용하여 1차 복합 평가변수에 대한 총(제1 및 후속적인) 허혈 사건에서 30% 상대 위험도 감소가 존재하였다. 최초 사건은 25%만큼, 제2 사건은 32%만큼, 제3 사건은 31%만큼, 그리고 제4 이상의 사건은 48%만큼 감소되었다. 도 37b는 동일한 일자에 재발성 사건을 포함하여 1차 평가변수 및 핵심 2차 평가변

수를 유사하게 도시한다.

[1148] 시간 경과에 따른 누적 사건은 도 38a 및 도 38b에 도시되어 있다. 구체적으로, 도 38a는 최초의 1차 조성물 평가변수 사건까지의 총(즉, 제1 및 후속적인) 사건 및 시간을 도시하고, 도 38b는 주요 2차 평가변수 사건을 도시한다. 총 주요 2차 평가변수 사건 비율은 도 38b에 도시된 바와 같이 이코사펜트 에틸 대 위약과 함께 이코사펜트 에틸 대 위약 각각에 대해 1000 환자 년당 44로부터 32까지 유의하게 감소되었다(즉, RR 0.72, 95% CI 0.63-0.82, P<0.0001). 1차 복합 평가변수의 제1 발생, 제2 발생, 제3 발생 또는 제4 발생까지의 시간은 이코사펜트 에틸을 이용하여 도 39에 도시된 바와 같이 일관되게 감소되었다. 번들링(bundling) 및/또는 단일 어카운팅(accounting)이 표 43 내지 표 45에 제시된 바와 같이 이용되든지 간에 관계없이 모델에 대해 유사한 결과가 존재하였다.

표 43. 감소된 데이터세트를 사용한 1 차 및 2 차 주요 복합 평가변수 사건 전체에 대한 사전명시된 분석에 대한 HR

		1 차 복합 평가변수				핵심 2 차 복합 평가변수			
		비조정된 RR/HR (95% CI)	비조정된 p-값	조정된 RR/HR (95% CI)	조정된 p-값	비조정된 RR/HR (95% CI)	비조정된 p-값	조정된 RR/HR (95% CI)	조정된 p-값
음이항	.	0.68 (0.61, 0.77)	1.5×10^{-10}	0.70 (0.62, 0.78)	3.6×10^{-10}	0.71 (0.62, 0.82)	8.9×10^{-7}	0.72 (0.63, 0.82)	7.1×10^{-7}
앤더슨-길 (I)		0.69 (0.64, 0.74)	3.5×10^{-21}	0.69 (0.64, 0.74)	3.3×10^{-21}	0.72 (0.64, 0.80)	2.4×10^{-9}	0.72 (0.64, 0.80)	2.4×10^{-9}
앤더슨-길 (II)	.	0.69 (0.61, 0.77)	9.1×10^{-11}	0.69 (0.61, 0.77)	5.2×10^{-11}	0.72 (0.63, 0.82)	1.2×10^{-6}	0.72 (0.63, 0.82)	1.0×10^{-6}
변형된 WLW	최초 사건	0.76 (0.69, 0.83)	2.7×10^{-8}	0.75 (0.68, 0.83)	1.6×10^{-8}	0.74 (0.65, 0.83)	7.4×10^{-7}	0.74 (0.65, 0.83)	7.0×10^{-7}
	제 2 사건	0.69 (0.60, 0.79)	2.7×10^{-8}	0.68 (0.60, 0.78)	1.8×10^{-8}	0.75 (0.63, 0.89)	1.1×10^{-3}	0.75 (0.63, 0.89)	1.1×10^{-3}
	제 3 사건	0.69 (0.59, 0.82)	2.1×10^{-5}	0.69 (0.59, 0.82)	2.0×10^{-5}	0.79 (0.65, 0.96)	.0170	0.79 (0.65, 0.96)	.0171

비율비(RR)는 음이항 모델로부터의 결과에 대해 제시되며; 위험비(HR)는 앤더슨 길 (I) 모델, 앤더슨 길 (II) 모델, 및 변형된 바이-린-바이스펠트 모델로부터의 결과에 대해 제시된다.

비조정된 분석은 모델에 치료군만 포함하였으며; 조정된 분석은 모델에 치료군 외에도 계층화 인자(심혈관 위험도 범주, 지리학적 지역, 및 에제티미베의 사용)를 또한 공변량으로서 포함하였다.

앤더슨 길 (I) 모델은 모델-기초 분산 추정치를 갖는 강도 모델에 기초하고, 사전-명시된 방법론이었다.

앤더슨 길 (II) 모델은 클러스터-로우버스트 표준 오차를 갖는 비례 수단 모델에 기초하고, 이때 클러스터는 환자 ID 로 설정된다. 이는 사전명시된 방법보다 업데이트된 방법론이다.

바이-린-바이스펠트 모델은 리-라가코스(Li-Lagarkos) 변형에 기초한다. 분석은 단일 달력일에 단일 사건으로서 발생하는 다수의 평가변수의 통계학적 취급을 설명하는 감소된 데이터세트에 기초한다.

[1149]

표 44. 감소된 데이터세트를 사용한 1 차 및 주요 2 차 평가변수에 대한 조인트 프레일티 모델로부터의 결과

		비치명적 심혈관 사건		심혈관 사망	
		HR (95% CI)	P-값	HR (95% CI)	P-값
1 차 평가변수	비조정된	0.66 (0.60, 0.73)	7.40×10^{-17}	0.80 (0.65, 0.98)	0.0282
	조정된	0.67 (0.61, 0.74)	7.20×10^{-16}	0.80 (0.65, 0.98)	0.0306
핵심 2 차 평가변수	비조정된	0.68 (0.59, 0.78)	3.30×10^{-8}	0.79 (0.63, 0.99)	0.0366
	조정된	0.68 (0.59, 0.78)	4.30×10^{-8}	0.79 (0.63, 0.99)	0.0380

조인트 프레일티 모델은 프레일티 팩 R 패키지에서 실시되는 론데우(Rondeau)에 기초한다(문헌[Rondeau V. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. Biostatistics. 2007; 8:708-21] 참조). 3 개의 노트(knot)가 기준선 위험 기능(본 발명자들인 평균 누적 플롯으로부터 기준선 위험 기능의 모양이 복잡하게 되지 않는 경향이 있음을 알고 있음을 고려하여 속도를 향상시키기 위해) 및 재발성 AG==TRUE(즉, 프레일티 항을 조건으로 하는 사건 사이에서 독립성을 가정함으로써)를 모델화하는 데 사용된 점을 제외하고는, 디폴트 세팅이 사용되었다.
비조정된 분석은 모델에 치료군만 포함하였으며; 조정된 분석은 모델에 치료군 외에도 계층화 인자(심혈관 위험도 범주, 지리학적 지역, 및 에제티미베의 사용)를 또한 공변량으로서 포함하였다.
분석은 단일 달력일에 단일 사건으로서 발생하는 다수의 평가변수의 통계학적 취급을 설명하는 감소된 데이터세트에 기초한다.

[1150]

표 45. 완전 데이터세트를 사용한 1 차 및 주요 2 차 평가변수에 대한 사전 명시된 분석에 대한 위험 및 비율 비(Hazard and Rate Ratio)

	1 차 복합 평가변수				핵심 2 차 복합 평가변수			
	비조정된		조정된		비조정된		조정된	
	RR/HR (95% CI)	p-값	RR/HR (95% CI)	p-값	RR/HR (95% CI)	p-값	HR (95% CI)	p-값
음이항	0.67 (0.60, 0.76)	1.6×10^{-10}	0.69 (0.61, 0.77)	4.4×10^{-10}	0.71 (0.62, 0.81)	1.4e-06	0.71 (0.62, 0.82)	1.2×10^{-06}
앤더슨-길 (I)	0.68 (0.63, 0.74)	3.4e-22	0.68 (0.63, 0.74)	3.0e-22	0.71 (0.64, 0.79)	1.8×10^{-10}	0.71 (0.63, 0.79)	1.7×10^{-10}
앤더슨-길 (II)	0.68 (0.61, 0.77)	4.5×10^{-11}	0.68 (0.61, 0.76)	3.4×10^{-11}	0.71 (0.62, 0.81)	4.1×10^{-7}	0.71 (0.62, 0.81)	3.4×10^{-07}
변형된 WLW								
최초사건	0.76 (0.69, 0.83)	2.7×10^{-8}	0.75 (0.68, 0.83)	1.7×10^{-8}	0.74 (0.65, 0.83)	7.4×10^{-7}	0.74 (0.65, 0.83)	7.1×10^{-07}
제 2 사건	0.69 (0.61, 0.78)	4.6×10^{-9}	0.68 (0.60, 0.78)	3.1×10^{-9}	0.75 (0.63, 0.89)	0.0011	0.75 (0.63, 0.89)	0.0011
제 3 사건	0.70 (0.60, 0.83)	2.2×10^{-5}	0.70 (0.60, 0.83)	2.1×10^{-5}	0.79 (0.65, 0.96)	0.0170	0.79 (0.65, 0.96)	0.0171

비율비(RR)는 음이항 모델로부터의 결과에 대해 제시되며; 위험비(HR)는 앤더슨 길 (I) 모델, 앤더슨 길 (II) 모델, 및 변형된 바이-린-바이스펠트 모델로부터의 결과에 대해 제시된다.
비조정된 분석은 모델에 치료군만 포함하였으며; 조정된 분석은 모델에 치료군 외에도 계층화 인자(심혈관 위험도 범주, 지리학적 지역, 및 에제티미베의 사용)를 또한 공변량으로서 포함하였다.
음이항 모델. (기준을 추가함)
앤더슨 길 (I) 모델은 모델-기초 분산 추정치를 갖는 강도 모델에 기초하고, 사전-명시된 방법론이었다.
앤더슨 길 (II) 모델은 클러스터-로우버스트 표준 오차를 갖는 비례 수단 모델에 기초하고, 이때 클러스터는 환자 ID 로 설정된다. 이는 사전명시된 방법보다 더 표준인 방법론이다.

[1151]

[1152] 1차 평가변수의 각각의 구성요소에 대한 총 사건 또한, 도 40, 도 34 및 표 47에 제시된 바와 같이 유의하게 감소되었다.

[1153] 도 41a 및 도 41b는 음이항 모델에 의해 선택된 하위군 분석에서 총 1차 및 주요 2차 복합 평가변수를 도시한다. 복합 1차 평가변수의 5 가지 구성요소에 대한 이코사펜트 에틸로 5년 동안 치료받은 모든 1000명의 환자에 대한 위험도 차이는 도 42에 도시되어 있고; 대략 159건의 총 1차 평가변수 사건은 해당 시간 프레임 내에서 예방될 수 있었다: 12건의 심혈관 사망, 42건의 심근경색, 14건의 뇌졸중, 76건의 관상동맥 혈관재개통, 및 16건의 불안정 협심증에 대한 입원 에피소드. 도 43 및 도 44는 각각 비조정된 값 및 조정된 값을 갖는 감소

된 데이터세트에 대한 총 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수 사건 및 제1, 제2 및 제3 발생에 대한 포레스트 플롯을 도시한다. 도 45 및 도 46은 각각 비조정된 값을 갖는 감소된 데이터세트에 대한 총 1차 복합 평가변수 사건 및 총 핵심 2차 복합 평가변수 사건 및 제1, 제2 및 제3 발생에 대한 포레스트 플롯을 도시한다. 도 47 및 도 48은 각각 조정된 값을 갖는 감소된 데이터세트에 대한 총 1차 복합 평가변수 사건 및 핵심 2차 복합 평가변수 사건 및 제1, 제2 및 제3 발생을 도시한다. 도 49 및 도 50은 각각 비조정된 값 및 조정된 값에 대한 완전 데이터세트에 대한 총 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수 사건 및 제1, 제2 및 제3 발생을 도시한다.

[1154] 복합 1차 평가변수의 5 가지 구성요소에 대한 AMR101로 5년 동안 치료받은 모든 1000명의 환자에 대한 위험도 차이는 도 51에 도시되어 있고; 대략 159건의 총 1차 평가변수 사건은 해당 시간 프레임 내에서 예방될 수 있었다: 12건의 심혈관 사망, 42건의 심근경색, 14건의 뇌졸중, 76건의 관상동맥 혈관재개통, 및 16건의 불안정 협심증에 대한 입원 에피소드.

[1155] 재발성 사건을 갖는 환자에서 시험약 순응도 또한, 탐구되었다. 제1의 1차 평가변수 사건(치명적 또는 비치명적) 시, 제1의 1차 평가변수 사건을 갖는 81.3%(573/705)의 이코사펜트 에틸 및 81.8%(737/901)의 위약 환자는 무작위배정 시험약을 받고 있었다. 후속 1차 평가변수 사건(치명적 또는 비치명적) 시, 79.7%(188/236) 및 79.5%(299/376)의 환자가 제2 사건을 가지며, 68.1%(49/72) 및 74.1%(106/143)의 환자가 제3 사건을 갖고, 68.0%(17/25) 및 71.6%(48/67)의 환자가 제4 사건을 가졌으며 각각 이코사펜트 에틸 및 위약군에서 무작위배정 시험약을 받고 있었다. 따라서, 제1, 제2, 제3 및 제4 사건 대부분은 환자가 무작위배정 연구 치료에 있는 동안 발생하였다. 재발성 사건을 갖는 환자 중에서 시험약 순응도의 수적 차이는 치료군 사이에서 통계학적으로 유의하지 않았다.

[1156] 결론

[1157] 실시예 1에 기재된 바와 같이 REDUCE-IT 임상 시험의 이들 총 사건 분석에서, 이코사펜트 에틸 대 위약을 이용한 총 허혈 사건에서 크고 유의한 감소는 총 사건 분석에서 확인되었다. 다양한 통계학적 방법론으로 3개의 사전명시된 분석 및 하나의 사후 분석은 총 허혈 사건에 미치는 일치된 효과를 실증하였으며, 이때 실질적인 상대 및 절대 위험도 감소가 있었다. 이코사펜트 에틸로 1차 복합 평가변수에 대해 총(즉, 제1 및 후속적인) 허혈 사건에서 30% 상대 위험도 감소가 존재하였다. 5년 동안 이코사펜트 에틸로 치료받은 모든 1000명의 환자에 대해, 대략 159건의 총 1차 평가변수 사건이 예방될 수 있었다. 경질 MACE 핵심 2차 평가변수에 대한 총 사건은 또한, 크고 임상적으로 유의미한 감소를 실증하였고, 이는 1차 평가변수로 관찰된 중요한 허혈 사건에서 유의한 감소를 추가로 입증하였다.

[1158] 복합 1차 평가변수의 각각의 개별적인 구성요소에 대한 제1, 후속 및 총 허혈 사건에서 유의한 감소가 있었다. 여러 가지 상이한 허혈 평가변수(예를 들어, 관상동맥, 뇌, 치명적 및 비치명적 사건, 및 혈관재개통)에 걸친 이코사펜트 에틸의 이러한 이익은, 약물 이익이 트리글리세라이드 저하 단독에 의해서만 설명되지 않음을 시사하고, 관찰된 이익을 달성하기 위해 함께 작용할 수 있는 트리글리세라이드 저하를 능가하는 약물의 작용 기전이 다수 존재함을 강하게 시사한다.

[1159] 이코사펜트 에틸은 중증 이상반응 대 위약의 비율에서 유의하지 않은 차이와 함께 양호하게 관용되었다. 전체 비율이 두 치료군 모두에서 낮긴 하고 어떤 사건도 치명적이지 않았지만, 이코사펜트 에틸을 사용하는 경우, 증가된 중증 출혈에 대한 경향이 있지만, 심사 출혈성 뇌졸중, 중증 중추신경계 출혈 또는 위장관 출혈에서 유의하지 않은 증가가 있었다. 임상 시험으로부터의 환자에서 관찰된 심방 세동 또는 조동 평가변수에 대한 입원에서 작지만 통계학적으로 유의한 증가가 있었다. 그렇지만, 매우 선호할 만한 위험도-이익 프로파일을 나타내는, 치명적 및 비치명적 뇌졸중(28%), 심장 마비(48%), 돌연사(31%) 및 심혈관 사망(20%)에서 유의한 감소를 포함하여 약물을 이용하여 피해진 중요한 허혈 사건이 많이 있었다.

[1160] REDUCE-IT 임상 시험에 대한 환자는 허혈 사건에 대한 고위험도에 있는 집단을 나타내고, 연간 환산된 위약 사건 비율(5.74%)에 의해 시사된 바와 같이, 연구 디자인에 따라 예상되었고 유사한 고-위험도 스타틴-치료 환자 집단에 대해 역사적 데이터와 일치한다. 따라서, 총 아테롬성동맥경화증성 사건 부담 또한, REDUCE-IT 환자에 대해 높았다는 것은 놀랍지 않다. 이코사펜트 에틸을 이용한 실질적이고 일치된 위험도 감소는 1차 평가변수 및 핵심 2차 평가변수에 대한 총 사건 분석에서 관찰되었으며, 각각은 구성요소를 이룬다. 제1 사건까지의 시간 결과는 낮은, 치료에 필요한 수(NNT) 값을 제공하며(즉, 1차 평가변수에 대해 21; 핵심 2차 평가변수에 대해 28); 총 사건 분석 결과는 이들 환자에서 이코사펜트 에틸을 이용한 총 아테롬성동맥경화증성 부담의 실질적인 감소의 증분적 증거를 제공하며, 이때 총 16건의 1차 사건은 5년 동안 이코사펜트 에틸로 치료받은 모든 100명의 환자에 대해 제시되었다. 임의의 특정 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 광범위한 포함 기준 및 상대적

으로 적은 배제 기준을 고려하여, 이들 결과는 아테롬성 동맥경화증 또는 당뇨병을 갖는 위험도에 있는 스타틴-치료 환자 대부분에 대해 일반화될 수 있다.

[1161] 재발성 사건을 갖는 환자에서 시험약 순응도는 이들의 제1의 1차 평가변수 사건의 시기에 두 치료군 모두에서 강하였으며, 이는 두 치료군 모두에 걸쳐 제1 사건 내지 제4 사건의 발생으로부터 다소 저하되었다. 예를 들어, 치명적 또는 비치명적 1차 평가변수 사건의 제1 발생 시기에, 제1의 1차 평가변수 사건과 함께 81.3%의 이코사펜트 에틸 및 81.8%의 위약 환자는 시험약에 있었고; 이들 비율은 제4의 1차 평가변수 사건을 갖는 환자에 대해 68.0% 및 71.6%까지 저하되었다.

[1162] 본원에 논의된 REDUCE-IT 시험 및 재발성 사건과 총 평가변수 사건 결과에 대한 1차 연구 결과는 트리글리세라이드 수준을 낮추고 저용량 오메가-3 지방산 혼합물을 갖는 다른 작용제와의 심혈관 결과 연구와 완전히 대조적이며, 이때, 스타틴-치료된 환자에서 심혈관 결과 이익이 일관되게 관찰되지 않는다. EPA는 고유한 지질 및 지질단백질, 항염증제, 항혈소판제, 항혈전제 및 세포 변형 효과를 가지며, 이 모두는 감소된 발달, 진행 지연 및 죽상 경화성 플라크의 증가된 안정화와 같은 아테롬성동맥경화증 과정에서 이점에 기여할 수 있다. 이러한 EPA-관련 효과의 총 기여는 이코사펜트 에틸에 의한 총 허혈 사건의 큰 관찰된 감소에 기여할 수 있다.

[1163] 이 연구에 사용된 각각의 총 사건 분석 모델은 일부 명백하고 중복되는 강도를 갖는 후속 사건의 통계적 처리를 제공한다. 통계적 방법론의 차이에도 불구하고, 모델 전반에 걸친 결과의 일관성은 연구 결론의 강점과 기본 결과 데이터를 말한다.

[1164] 결론적으로, 매일 4 g의 이코사펜트 에틸(즉, 하루 2 g 씩 2회 투여함)은 잘 조절된 LDL-C 및 상승된 트리글리세라이드를 비롯하여 심혈관 위험도 인자를 갖는 스타틴-치료된 환자에서 총 허혈 사건을 유의하게 감소시키며, 이때 일치된 이익은 여러 가지 개별 허혈 평가변수에 걸쳐 관찰되었다. 이러한 환자에서, 이코사펜트 에틸은 스타틴 요법만으로 제공되는 것보다 아테롬성동맥경화증성 사건의 총 부담을 추가로 감소시키는 중요한 치료 옵션을 제시한다.

[1165] 실시예 4: 기준선 트리글리세라이드 및 LDL-C 삼분위의 함수로서 스타틴-치료 환자에서 허혈 사건에 미치는 이코사펜트 에틸의 영향

[1166] 하기 실시예의 목적은 트리글리세라이드 수준 및 LDL-C 수준의 함수로서 실시예 1에 기재된 바와 같이 REDUCE-IT 시험으로부터 환자에서 이코사펜트 에틸이 허혈 사건을 감소시킨 정도를 결정하는 것이었다.

[1167] 실시예 1에 기재된 바와 같은 REDUCE-IT 시험에서, 환자는 스타틴-안정화된 트리글리세라이드 수준의 검사를 비롯하여 적격성을 결정하기 위해 스크리닝 방문을 겪었다. 환자가 트리글리세라이드 수준 및 LDL-C 수준을 비롯하여 포함 및 배제 기준을 만족시킨다면, 이들 환자는 후속 무작위배정 방문에서 연구에 진입할 수 있었다. 트리글리세라이드 수준 및 LDL-C 수준은 무작위배정 방문 시 채혈된 혈액으로부터 측정되었으나, 무작위배정 값은 연구 정성화에 이용되지 않았다. 무작위배정 값은 정성화 방문 내에서 이전에 만족된 포함 기준 내에 항상 속하지 않았다.

[1168] 트리글리세라이드 수준의 분석

[1169] 전체적으로, 환자의 기준선 트리글리세라이드 수준은 81 mg/dL 내지 1401 mg/dL 범위였다. 그 후에, 환자는 이들의 트리글리세라이드 수준에 기초하여 3개의 삼분위로 범주화되었다. 최저 삼분위 범위는 ≥ 81 내지 ≤ 190 mg/dL의 트리글리세라이드 수준을 갖는 환자를 포함하였고 이때 중앙값 트리글리세라이드 수준은 163 mg/dL였으며, 중앙 삼분위 범위는 >190 내지 ≤250 mg/dL의 트리글리세라이드 수준을 갖는 환자를 포함하였고 이때 중앙값 트리글리세라이드 수준은 217 mg/dL이었고, 최상 삼분위 범위는 >250 내지 ≤1401 mg/dL의 트리글리세라이드 수준을 갖는 환자를 포함하였고 이때 중앙값 트리글리세라이드 수준은 304 mg/dL이었다. 삼분위에 의해 트리글리세라이드 범주를 포함시키기 위한 환자의 기준선 특징은 표 46에 제시되어 있다.

표 46. 환자의 기준선 특징

	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)
연령 (세)	64	64
여성, %	28.4%	29.2%
CV 위험도 범주, %		
2 차 예방 코호트	70.7%	70.7%
1 차 예방 코호트	29.3%	29.3%
과거 아테롬성동맥경화증성 심혈관 질환, %	68.9%	69.3%
과거 아테롬성동맥경화증성 뇌혈관 질환, %	15.7%	662 (16.2%)
과거 아테롬성동맥경화증성 말초 동맥 질환, %	9.5%	388 (9.5%)
LDL-C (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	74.0 (61.5 - 88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)
트리글리세라이드 (mg/dL), 중앙값 (Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)
트리글리세라이드 범주 (삼분위에 의해)*		
≥81 내지 ≤190 mg/dL	중앙값 163 mg/dL	
>190 내지 ≤250 mg/dL	중앙값 217 mg/dL	
>250 내지 ≤1401 mg/dL	중앙값 304 mg/dL	

[1170]

[1171] 도 52는 CV 사망, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 심근경색, 관상동맥 혈관재개통, 또는 입원을 요하는 불안정 협심증의 1차 복합 평가변수에 대한 총 사건(즉, 제1 및 후속적인)이 전체 트리글리세라이드 범위에 걸쳐 모든 환자에서 그리고 정의된 트리글리세라이드 삼분위 각각 내에서 감소되었음을 실증하는 포레스트 플롯이다. 유사하게는, 도 53은 1차 조성물 평가변수의 제1 사건까지의 시간이 전체 트리글리세라이드 범위에 걸쳐 감소되었음을 실증한다.

[1172] LDL-C 수준의 분석

[1173] 전체적으로, 환자의 LDL-C 수준은 1 mg/dL 미만을 갖는 환자로부터 208 mg/dL 미만을 갖는 환자까지의 범위였다. 그 후에, 환자는 이들의 LDL-C 수준에 기초하여 3개의 삼분위로 범주화되었다. 최저 삼분위 범위는 ≥ 1 mg/dL 내지 ≤ 67 mg/dL의 LDL-C 수준을 갖는 환자를 포함하였으며, 중앙 삼분위 범위는 > 67 내지 ≤ 84 mg/dL의 LDL-C 수준을 갖는 환자를 포함하였고, 최상 삼분위 범위는 > 84 내지 ≤ 208 mg/dL의 LDL-C 수준을 갖는 환자를 포함하였다. 도 54는 전체 LDL-C 범위에 걸쳐 그리고 1년째에 각각의 정의된 LDL-C 삼분위 내의 모든 환자에서 CV 사망, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 심근경색, 관상동맥 혈관재개통, 또는 불안정 협심증의 1차 복합 평가변수에 미치는 이코사펜트 에틸의 투여 효과를 도시하는 포레스트 플롯이다. 연구는, 핵심 1차 복합 평가변수가 환자의 LDL-C 수준에 관계없이 감소되었음을 실증하였다.

[1174] 결론

[1175] 결론적으로, REDUCE-IT 임상 시험의 환자는 그들의 특정 트리글리세라이드 기준치 수준 및/또는 LDL-C 수준에 관계없이 모든 삼분위에 걸친 기준선 트리글리세라이드 수준(예를 들어, 81 mg/dl 내지 1410 mg/dl) 및/또는 모든 삼분위에 걸친 LDL-C 수준(예를 들어, 1 mg/dl 내지 208 mg/dl)으로 일일 4 g의 이코사펜트 에틸의 투여로부터 이익을 받았으며, 1차 및 주요 2차 복합 평가변수 둘 다에서 제1 심혈관 사건까지의 시간뿐만 아니라 총 심혈관 사건까지의 시간에서 통계학적으로 유의한 감소를 경험하였다.

[1176] REDUCE-IT 임상 시험으로부터의 결과는 이코사펜트 에틸의 투여와 연관된 유의한 심혈관 이익을 나타냈다. 많은 인자가 심혈관 위험도에서 유의한 감소에 기여하는 것으로 고려된다. 임의의 특정 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 기여 인자 중 하나는 오메가-3 지방산 연구의 이전의 연구와 크게 대조적으로, 환자에게 투여된 이코사펜트 에틸의 용량 및 제제와 관련이 있을 것이다. 추가 기여 인자는 환자의 혈압과 관련있을 수 있었다. 예를 들어, 다수의 비교를 위한 조정과 함께 이코사펜트 에틸의 사전명시된 탐색적 분석은 도 55에 도시된 바와 같이 1.3 mm Hg (95% CI, 0.9 내지 1.6)의 수축기 혈압 및 0.5 mm Hg (95% CI, 0.3 내지 0.7)의 이완기 혈압에서 기준선으로부터 평균 위약-교정 감소를 나타냈다. 도 55는 ITT 집단에 대한 혼합 효과 모델에 의해 시간 경과에 따른 기준선 혈압으로부터의 변화의 반복-측정 분석을 도시한다 (이코사펜트 에틸: n = 4089, 위약: n = 4091, 1명의 환자 당 관찰의 최대 수 = 6). 이들 차이는 중간 정도인 것으로 보이지만, 이들은 이코사펜트 에틸의 이익에 기여할 것으로 고려된다. 추가로, 바이오마커(예를 들어, 아라키돈산에 대한 EPA의 비) 및 혈압 또한, 이코사펜트 에틸의 효과의 이해, 및 심혈관 위험도에서 관찰된 감소에 대한 잠재적인 기계적 안목을 제공할 수 있는 것으로 고려된다. 나아가, 장기간 임상 시험에서 보편적인 바와 같이, 시험약 순응도는 시간 경과에

따라 약화되었다. 그러나, 약화에도 불구하고, 도 56에 도시된 바와 같이 총 사건에 미치는 장기-지속된 치료 효과가 존재하였다.

[1177] 실시예 5: REDUCE-IT 시험에 대한 대조군 사건 분석

[1178] 하기 실시예의 목적은 실시예 1에 기재된 바와 같이 REDUCE-IT 시험으로부터 환자에서 허혈 사건의 대조군 분석을 수행하는 것이었다. 연구는, 가능한 흡수불량(malabsorption)에 의해 성과가 영향을 받는지 조사하는 데 초점을 맞추었다. 위약 내 미네랄 오일이 일부 환자에서 스타틴 흡수에 부정적인 영향을 미쳤다면, 이는 군 사이에서 성과의 차이에 기여할 수 있었다.

[1179] 이러한 가능성을 탐색하기 위해, 사후 분석을 시행하여, 위약-치료 환자가 1년째에 유래 LDL-C 수준의 증가를 가졌는지 또는 LDL-수준에서 변화없음/저하를 가졌는지의 여부에 따라 이들 2개 위약군의 직접적인 비교와 더불어, 1차 및 핵심 2차 평가변수에 관하여 AMR101의 효과를 위약과 비교하였다.

[1180] 결과

[1181] 위약군에서 1년째에 LDL-C 증가 또는 변화없음/저하에 의한, AMR101 대 위약에 대한 무작위배정 일자로부터 1차 평가변수까지의 시간의 카플란-마이어 곡선은 도 57a에 제시된다. AMR101 군 대 LDL-C 증가를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 0.79(95% CI: 0.70 내지 0.88)였으며; AMR101 군 대 LDL-C의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 또한 0.79(95% CI: 0.70 내지 0.91)였고; LDL-C 증가를 갖는 위약 군 환자 대 LDL-C의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 1.01(95% CI: 0.87 내지 1.17)이었다. 그러므로, LDL-C의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자와 비교하여 LDL-C 증가를 가졌던 위약 군 환자 사이에서 1차 평가변수 사건 비율에서 명백한 차이가 없었다.

[1182] 위약군에서 1년째에 LDL-C 증가 또는 변화없음/저하에 의한, AMR101 대 위약에 대한 무작위배정 일자로부터 핵심 2차 평가변수까지의 시간의 카플란-마이어 곡선은 도 57b에 제시된다. AMR101 군 대 LDL-C 증가를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 0.80(95% CI: 0.70 내지 0.93)였으며; AMR101 군 대 LDL-C의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 0.74(95% CI: 0.63 내지 0.88)였고; LDL-C 증가를 갖는 위약 군 환자 대 LDL-C의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 0.92(95% CI: 0.77 내지 1.10)였다.

[1183] 그러므로, 1차 평가변수 사건 비율에 대한 확인과 유사하게, LDL-C의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자와 비교하여 LDL-C 증가를 가졌던 위약 군 환자 사이에서 핵심 2차 평가변수 사건 비율에서 명백한 차이가 없었다.

[1184] 유사한 사후 분석을 시행하여, 위약-치료 환자가 비-HDL-C, TG, 및 HDL-C 수준(각각 1년째에), 뿐만 아니라 apo B 및 hsCRP 수준(각각 2년째에)의 증가를 가졌는지 또는 변화없음/저하를 가졌는지의 여부에 따라 1차 및 핵심 2차 평가변수에 관하여 AMR101의 효과를 위약과 비교하였다.

[1185] 위약군에서 2년째에 hsCRP 증가 또는 변화없음/저하에 의한, AMR101 대 위약에 대한 무작위배정 일자로부터 1차 평가변수까지의 시간의 카플란-마이어 곡선은 도 58a에 제시된다. AMR101 군 대 hsCRP 증가를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 0.79(95% CI: 0.71 내지 0.89)였으며; AMR101 군 대 hsCRP의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 0.83(95% CI: 0.72 내지 0.96)이었고; hsCRP 증가를 갖는 위약 군 환자 대 hsCRP의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 1.05(95% CI: 0.90 내지 1.22)였다.

[1186] 그러므로, hsCRP의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자와 비교하여 hsCRP 증가를 가졌던 위약 군 환자 사이에서 1차 평가변수 사건 비율에서 명백한 차이가 없었다.

[1187] 위약군에서 2년째에 hsCRP 증가 또는 변화없음/저하에 의한, AMR101 대 위약에 대한 무작위배정 일자로부터 핵심 2차 평가변수까지의 시간의 카플란-마이어 곡선은 도 58b에 제시된다. AMR101 군 대 hsCRP 증가를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 0.83(95% CI: 0.71 내지 0.95)이었으며; AMR101 군 대 hsCRP의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 0.85(95% CI: 71 내지 1.02)였고; hsCRP 증가를 갖는 위약 군 환자 대 hsCRP의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자의 비교에 대해, HR은 1.03(95% CI: 0.85 내지 1.24)이었다.

[1188] 그러므로, hsCRP의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자와 비교하여 hsCRP 증가를 가졌던 위약 군 환자 사이에서 핵심 2차 평가변수 사건 비율에서 명백한 차이가 없었다.

[1189] 결론

[1190] 이들 사후 분석에서, 지질 및 염증성 바이오마커의 변화없음 또는 저하를 갖는 위약 군 환자와 비교하여 지질 및 염증성 바이오마커 증가를 가졌던 위약 군 환자 사이에서 1차 평가변수 또는 핵심 2차 평가변수 사건 비율에서 명백한 차이가 없었다.

[1191] 위약 중 미네랄 오일이 스타틴 또는 다른 결정적 약물의 유의한 흡수불량을 야기하고 있다면, 설사(흡수불량의 이론적 시나리오에서 잠재적인 마커로서)를 갖는 환자는 저하된 흡수와 관련된 더 높은 사건 비율 및 잠재적으로 저하된 흡수 비율 및 다른 투여된 요법의 효능을 갖는 것으로 예상될 것이다. 설사(흡수불량의 이론적 시나리오에서 잠재적인 마커로서)의 발병일에서 환자의 검열에 의한 1차 및 핵심 2차 평가변수의 분석은 전반적인 ITT 집단에서 1차 분석에 어떠한 차이도 없음을 시사한다.

[1192] 실시예 6: 통계학적 및 분석적 고려사항 및 REDUCE-IT 시험으로부터의 분석

[1193] 하기 실시예의 목적은 실시예 1에 기재된 바와 같이 REDUCE-IT 시험의 탐색적 그리고 지지적 분석을 수행하는 것이었다.

[1194] 공변량의 조정

[1195] REDUCE-IT 시험에 대한 1차 평가변수의 주요 분석에서, 치료는 계층화된 콕스 비례 위험 모델에 이용된 유일한 공변량이었다. 계층화 변수는 기준선에서의 CV 위험도 범주(주로 예방 코호트 및 2차 예방 코호트), 기준선에서의 에제티미베의 사용(예/아니오), 및 지리학적 지역(서구화됨, 동유럽 및 아시아 태평양)을 포함하였다.

[1196] 모델은 단계식 선택 절차에 의해 식별된 치료 및 임의의 하기 변수를 포함하였다: (1) 성별; (2) 기준선에서의 연령(<65세 또는 ≥65세); (3) 인종(백인 및 유색 인종); (4) 기준선에서의 당뇨병의 존재/부재; (5) 기준선 LDL-C(삼분위에 의해); (6) 기준선 HDL-C(삼분위에 의해); (7) 기준선 비-HDL-C(삼분위에 의해); (8) 기준선 TG(삼분위에 의해); (9) 기준선 hsCRP(≤3 mg/L 및 >3 mg/L); (10) 기준선 apo B(삼분위에 의해); (11) 기준선 RLP-C(삼분위에 의해); (12) 기준선에서의 홉킨스 계산된 LDL-C(삼분위에 의해); (13) 기준선에서의 허리/키 비율; (14) 기준선에서의 허리 둘레.

[1197] SAS 비례 위험 회귀 절차를 사용하여, 중요한 기준선 공변량의 단계식 선택을 자동적으로 시행하였다. 비례 위험 모델 내로 포함되기 위한 기준선 공변량의 최소 p-값은 0.05였고, p<0.10을 갖는 이들 선택된 기준선 공변량은 모든 기준선 공변량이 모델에 의해 평가된 후 최종 모델에서 중요한 기준선 공변량으로서 남게 될 것이다. 2개의 치료군을 비교하는 HR, 95% CI, 및 p-값, 및 최종 모델에서 각각의 선택된 중요한 기준선 공변량을 조정하기 위한 HR, 95% CI, 및 p-값이 제시되었다.

[1198] 단계식 선택 절차에 의해 식별된 기준선 공변량에 대해 조정하는 1차 평가변수의 분석 결과는 표 47에 요약된다. HR 및 95% CI는 위약보다는 AMR101에서 핵심 CV 사건의 유의하게 더 낮은 위험도를 시사하며, 이는 1차 평가변수의 분석에 대한 확인과 일관된다.

표 47. 단계식 선택 절차에 의해 식별된 기준선 공변량을 조정함으로써 무작위배정 일자로부터 1차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석(ITT 집단).

공변량	유의성 P-값	HR (95% CI) AMR101/위약
식별된 유의한 공변량의 조정 [1]		
성별	<0.0001	0.751 (0.680 – 0.829)
기준선에서의 연령 (<65 세 또는 ≥65 세)	0.0006	0.755 (0.684 – 0.833)
기준선에서 당뇨병의 존재/부재	<0.0001	0.750 (0.679 – 0.827)
기준선 hsCRP (≤3 mg/L 또는 >3 mg/L)	<0.0001	0.750 (0.679 – 0.828)
기준선 비-HDL-C (삼분위에 의해)	0.0003	0.755 (0.684 – 0.833)
전체(모든 선택된 공변량과 함께)		0.750 (0.680 – 0.828)

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HR =위험비; hsCRP = 고-민감도 C-사건성 단백질; ITT= 치료 의향; 비-HDL-C = 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤.

1 위험비 및 95% CI는 인자로서 치료 및 공변량으로서 식별된 유의한 기준선 변량을 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터의 것이고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다. 공변량의 유의성에 대한 P-값은 모델에 진입하고 남는 공변량에 대해 각각 0.05 및 0.1 의 p-값을 갖는 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 단계식 선택 과정에 따른 최종 모델로부터의 것이다.

[1199]

[1200] 단계식 선택 절차에 의해 식별된 기준선 공변량에 대해 조정하는 핵심 2차 평가변수의 분석 결과는 표 48에 요약된다. HR 및 95% CI는 위약보다는 AMR101에서 강성 MACE 사건의 유의하게 더 낮은 위험도를 시사하며, 이는 핵심 2차 평가변수의 분석에 대한 확인과 일관된다.

표 48. 단계식 선택 절차에 의해 식별된 기준선 공변량을 조정함으로써 무작위배정 일자로부터 핵심 2 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석(ITT 집단).

공변량	유의성 P-값	HR (95% CI) AMR101/위약
식별된 유의한 공변량의 조정 [1]		
성별	<0.0001	0.734 (0.650 – 0.829)
기준선에서의 연령 (<65 세 또는 ≥65 세)	<0.0001	0.739 (0.654 – 0.834)
기준선에서 당뇨병의 존재/부재	<0.0001	0.731 (0.647 – 0.825)
기준선 hsCRP (≤3 mg/L 또는 >3 mg/L)	<0.0001	0.731 (0.648 – 0.826)
기준선 비-HDL-C (삼분위에 의해)	0.0015	0.738 (0.654 – 0.833)
전체(모든 선택된 공변량과 함께)		0.730 (0.647 – 0.825)

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HR =위험비; hsCRP = 고-민감도 C-사건성 단백질; ITT= 치료 의향; 비-HDL-C = 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤.

1 위험비 및 95% CI 는 인자로서 치료 및 공변량으로서 식별된 유의한 기준선 변량을 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터의 것이고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다. 공변량의 유의성에 대한 P-값은 모델에 진입하고 남는 공변량에 대해 각각 0.05 및 0.1 의 p-값을 갖는 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 단계식 선택 과정에 따른 최종 모델로부터의 것이다.

[1201]

[1202] 추가의 탐색적 분석으로서, 포스트-기준선 지질 값과 1차 및 핵심 2차 복합 평가변수에 의한 치료 효과 사이의 관계는 지질 값(4개월, 1년에서, 등)을 콕스 비례 위험 모델에서 시간 다양화 공변량으로서 추가함으로써 평가되었다. 비례 위험 가정에 대한 진단 플롯이 평가되었다.

[1203] 포스트-기준선 지질의 시간 다양화 공변량을 조정하는 1차 평가변수의 분석 결과는 표 49에 요약된다. HR 및 95% CI는 위약보다는 AMR101에서 핵심 CV 사건의 유의하게 더 낮은 위험도를 시사하며, 이는 1차 평가변수의 분석에 대한 확인과 일관된다.

표 49: 포스트-기준선 지질의 시간 다양화 공변량을 조정함으로써 무작위배정 일자로부터 1 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석(ITT 집단)

지질 공변량 [1]	치료에 대한 치료 (AMR101 대 위약) HR (95% CI) (공변량 조정 [2])	지질 공변량 하나의 단위 공변량 변화에 대한 HR (95% CI)[3]	지질 공변량 유의성 P-값 [4]
TG (mg/dL)	0.772 (0.700 – 0.853)	1.001 (1.000 – 1.001)	<0.0001
LDL-C 유래 (mg/dL)	0.752 (0.681 – 0.830)	1.000 (0.998 – 1.002)	0.8043
LDL-C (초원심분리) (mg/dL)	0.759 (0.687 – 0.839)	1.000 (0.998 – 1.002)	0.9774
LDL-C (프리드왈드) (mg/dL)	0.760 (0.688 – 0.839)	1.002 (1.000 – 1.003)	0.0521
LDL-C (홉킨스) (mg/dL)	0.772 (0.699 – 0.852)	1.004 (1.002 – 1.006)	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	0.730 (0.661 – 0.806)	0.978 (0.973 – 0.983)	<0.0001
비-HDL-C (mg/dL)	0.784 (0.710 – 0.866)	1.004 (1.003 – 1.005)	<0.0001
apo B (mg/dL)	0.762 (0.690 – 0.842)	1.002 (1.000 – 1.005)	0.0309
hsCRP (mg/dL)	0.758 (0.686 – 0.836)	1.068 (1.021 – 1.117)	0.0043
RLP-C (mg/dL)	0.784 (0.709 – 0.866)	1.008 (1.006 – 1.011)	<0.0001

약어: apo B = 아포지질단백질 B; CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HDL-C = 고밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR =위험비; hsCRP = 고-민감도 C-사건성 단백질; ITT= 치료 의향; LDL-C = 저밀도 지질단백질 콜레스테롤; RLP-C = 잔유물 지질단백질 콜레스테롤; TG = 트리글리세라이드.

1 시간 다양화 지질 공변량은 효능 평가변수의 발생 전에 수집된 마지막 비-결측 지질 데이터로서 유래되었다.

2 위험비 및 95% CI 는 인자로서 치료 및 공변량으로서 시간 다양환 지질과 함께 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

3 콕스 비례 위험 모델로부터 추정된 시간 다양화 공변량에 기초한, 지질 공변량의 하나의 단위 증가에 대한 위험비이다.

4 비례 위험 모델에서 시간 다양화 공변량을 포함하는 시험 유의성에 대한 P-값이다.

[1204]

[1205] 포스트-기준선 지질의 시간 다양화 공변량을 조정하는 핵심 2차 평가변수의 분석 결과는 표 50에 요약된다. HR 및 95% CI는 위약보다는 AMR101에서 강성 MACE 사건의 유의하게 더 낮은 위험도를 시사하며, 이는 핵심 2차 평가변수의 분석에 대한 확인과 일관된다.

표 50. 포스트-기준선 지질의 시간 다양화 공변량을 조정함으로써 무작위배정 일자로부터 핵심 2 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석(ITT 집단)

지질 공변량 [1]	치료에 대한 치료 (AMR101 대 위약) HR (95% CI) (공변량 조정 [2])	지질 공변량 하나의 단위 공변량 변화에 대한 HR (95% CI)[3]	유의성 P-값 [4]
TG (mg/dL)	0.754 (0.668 – 0.851)	1.001 (1.000 – 1.001)	<0.0001
LDL-C 유래 (mg/dL)	0.740 (0.655 – 0.836)	1.001 (0.999 – 1.003)	0.3818
LDL-C (초원심분리) (mg/dL)	0.737 (0.652 – 0.834)	1.001 (0.999 – 1.003)	0.3873
LDL-C (프리드왈드) (mg/dL)	0.747 (0.662 – 0.844)	1.003 (1.001 – 1.005)	0.0014
LDL-C (홉킨스) (mg/dL)	0.761 (0.674 – 0.860)	1.006 (1.004 – 1.008)	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	0.710 (0.629 – 0.802)	0.975 (0.969 – 0.981)	<0.0001
비-HDL-C (mg/dL)	0.773 (0.684 – 0.874)	1.005 (1.004 – 1.006)	<0.0001
apo B (mg/dL)	0.752 (0.665 – 0.850)	1.005 (1.002 – 1.007)	0.0004
hsCRP (mg/dL)	0.745 (0.660 – 0.841)	1.120 (1.070 – 1.171)	<0.0001
RLP-C (mg/dL)	0.768 (0.679 – 0.867)	1.009 (1.006 – 1.012)	<0.0001

약어: apo B = 아포지질단백질 B; CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HDL-C = 고밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR =위험비; hsCRP = 고-민감도 C-사건성 단백질; ITT= 치료 의향; LDL-C = 저밀도 지질단백질 콜레스테롤; RLP-C = 잔유물 지질단백질 콜레스테롤; TG = 트리글리세라이드.

1 시간 다양화 지질 공변량은 효능 평가변수의 발생 전에 수집된 마지막 비-결측 지질 데이터로서 유래되었다.

2 위험비 및 95% CI 는 인자로서 치료 및 공변량으로서 시간 다양환 지질과 함께 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

3 콕스 비례 위험 모델로부터 추정된 시간 다양화 공변량에 기초한, 지질 공변량의 하나의 단위 증가에 대한 위험비이다.

4 비례 위험 모델에서 시간 다양화 공변량을 포함하는 시험 유의성에 대한 P-값이다.

[1206]

[1207] 하위군의 검사

[1208] 1차 평가변수의 하위군 분석.

[1209] 1차 평가변수의 분석은 하기의 관심 핵심 하위군에 대해 수행되었다: (1) 성별(남성 및 여성); (2) 연령군(<65 세 및 ≥65세); (3) 인종(백인 및 유색인종); (4) 지리학적 지역(서구, 동유럽, 및 아시아 태평양); (5) US 및 비-US; (6) 기준선 에제티미베 사용(예 및 아니오); (7) CV 위험도 범주(CV 위험도 범주 1 = 2차 예방 코호트; CV 위험도 범주 2 = 1차 예방 코호트); (8) 기준성 당뇨병(예 및 아니오); (9) 기준선 스타틴 강도(고, 중등, 및 저); (10) 기준선 TG ≥200 mg/dL 및 <200 mg/dL; (11) 기준선 TG ≥150 mg/dL 및 <150 mg/dL; (12) 기준선 TG ≥ 중앙값 및 TG < 중앙값; (13) 기준선 TG ≥200 mg/dL 및 HDL-C ≤35 mg/dL(예 및 아니오); (14) 남성의 경우 HDL-C 수준 ≤40 mg/dL 및 여성의 경우 HDL-C 수준 ≤50 mg/dL와 함께 기준선 TG 수준 ≥150 mg/dL; (15) 기준선 HbA1c 값(<6.5% 또는 ≥6.5%); (16) 기준선 말초 동맥 질환(예 및 아니오); (17) 삼분위수에 의한 기준선 RLP-C; (18) 기준선 hsCRP(≤2 mg/L 및 >2 mg/L) 및 성별에 의해; (19) 기준선 hsCRP(≤3 mg/L 및 >3 mg/L) 및 성별에 의해; (20) 기준선 eGFR(<60 mL/분/1.73 m^2, 60 내지 <90 mL/분/1.73 m^2, 및 ≥90 mL/분/1.73 m^2); (21) 삼분위수에 의한 기준선 LDL-C(≥1 내지 ≤67 mg/dL, >67 내지 ≤84 mg/dL, 및 >84 내지 ≤208 mg/dL); (22) 삼분위수에 의한 기준선 HDL-C(≥17 내지 >36.5 mg/dL, >36.5 내지 ≤43.5 mg/dL, 및 >43.5 내지 ≤107.5 mg/dL) 및 성별에 의한 삼분위수; (23) 삼분위수에 의한 기준선 apo B(≥17.5 내지 ≤76 mg/dL, >76 내지 ≤89 mg/dL, 및 >89 내지 ≤207 mg/dL); (24) 삼분위수에 의한 기준선 비-HDL-C(≥60.5 내지 ≤109 mg/dL, >109 내지 ≤127.5 mg/dL, 및 >127.5 내지 ≤244 mg/dL); (25) 삼분위수에 의한 기준선 TG(≥81.25 내지 ≤190 mg/dL, >190 내지 >250 mg/dL, 및 >250 내지 ≤1401 mg/dL) 성별에 의한 삼분위수; (25) 기준선 TG에 대한 최고 삼분위수와 기준선 HDL-C에 대한 최저 삼분위수의 조합; 및 (26) 성별-특이적인 기준선 TG에 대한 최고 삼분위수 및 기준선 HDL-C에 대한 최저 삼분위수.

[1210] 상호작용 용어에 대해, <0.15의 p-값은 유의한 것으로 간주되었으며, 이는 하위군 상호작용이 치료 이익에 영향을 미쳤을 수 있음을 나타낸다. 하기 하위군 분석에 관하여 주목할 만하게는, 연구 설계에 따라, 하위군 분석은 특히, 하위군이 등록된 집단 중 50% 미만을 나타낼 때 그리고 하위군이 낮은 사건 비율을 가질 때 통계학적으로

유의한 결과를 각각의 개별 하위군 내에서 검출하는 힘이 부족하다. 예를 들어, 개별 하위군이 하위군 비교에 대한 유의성 및 유의하지 않은 상호작용 p-값에 접근하는 통계를 갖는다면, 이러한 결과는 특정 하위군의 더 많은 환자가 등록되었거나 등록된 환자가 더 오래 추적된다면 더 많은 사건이 발생했을 것이고 개별 분석의 추세가 거의 유의함에서 실제로 유의함으로 바뀔 수 있음을 시사한다. 하위군 상호작용 p-값이 유의한 경우라도, 이는 필수적으로 하나의 하위군에서 효과가 없음을 나타내는 것이 아니라 단순히 하위군에 걸친 차등 효과를 나타낸다.

[1211] 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 기준선 에제티미베 사용, 성별, 및 연령 군의 하위군에 의한 1차 평가변수의 분석의 포레스트 플롯은 도 59에 제시된다. 단일선(unity line)(HR=1)의 좌측에 있는 HR의 점 추정치에 의해 표시되는 바와 같이, 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었고, 유의하지 않은 상호작용 p-값은 지역, 에제티미베 사용, 및 성별에 의한 하위군 분석에 대해 관찰되었다.

[1212] 2차 예방 하위군(CV 위험도 범주 1)에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 25.5%(738/2893)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 19.3%(559/2892)에서 발생하였다(0.726의 HR[95% CI: 0.650 내지 0.810]). 1차 예방 하위군(CV 위험도 범주 2)에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 13.6%(163/1197)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 12.2%(146/1197)에서 발생하였다(0.876의 HR[95% CI: 0.700 내지 1.095]). 상호작용 p-값은 유의하였다(p=0.1388).

[1213] 연구 설계와 일관되게, ITT 집단에서 무작위배정된 환자 중 29.3%가 1차 예방 하위군(CV 위험도 범주 2)에 존재하였고, 사건 비율은 2차 예방 하위군(CV 위험도 범주 1)와 비교하여 낮았다.

[1214] <65세 하위군에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 21.1%(460/2184)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 14.4%(322/2232)에서 발생하였다(0.650의 HR[95% CI: 0.564 내지 0.750]). ≥65세 하위군에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 23.1%(441/1906)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 20.6%(383/1857)에서 발생하였다(0.873의 HR[95% CI: 0.761 내지 1.001]). 상호작용 p-값은 유의하였다(p=0.0037). 무작위배정된 환자 중 절반 미만(46%)은 기준선에서 ≥65세였고, 95% CI의 상한은 단일(unity)을 막 초과하였고(1.001), 이는 이익을 향한 추세를 시사한다.

[1215] 백인 대 유색 인종, 기준선 당뇨병, 기준선 스타틴 강도, 기준선 TG ≥ 200 대 < 200 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL, 및 TG ≥ 200 mg/dL 및 HDL-C ≤ 35 mg/dL의 하위군에 의한 1차 평가변수의 분석의 대표적인 포레스트 플롯 분석은 도 60에 제시된다.

[1216] 주목할 만하게는, 단리된 TG에 대한 상호작용 p-값은 기준선 TG ≥150 mg/dL 대 TG <150 mg/dL을 갖는 환자에 대해, 또는 기준선 TG ≥200 mg/dL 대 TG <200 mg/dL을 갖는 환자에 대해 유의하지 않았다. 기준선 TG < 150 mg/dL인 환자에서 AMR101 효과는 단일을 교차하는(1.087) 95% CI의 상한으로 표시되는 바와 같이 독립적으로 유의성에 도달하지 않았지만, 이러한 하위군은 작았다(무작위배정된 환자 중 10.3%). 150 mg/dL 및 200 mg/dL에서 기준선 TG 컷에 대한 유의하지 않은 상호작용 p-값과 조합되어, 연구 집단 내 기준선 TG 수준에 관계없이 1차 평가변수에서 AMR101 이익이 시사된다.

[1217] 기준선 TG ≥200 mg/dL 및 HDL-C ≤35 mg/dL을 갖는 환자는 아테롬발생성 지질단백질 표현형을 갖는 혼합형 이상지질혈증(즉, 아테롬발생성 이상지질혈증)의 하위군을 나타낼 가능성이 있으며, 이는 CHD 위험도를 증가시키는 것으로 시사된다(NCEP 2002). 죽상경화성 이상지질혈증(atherogenic dyslipidemia)을 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 27.0%(214/794)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 18.1%(149/823)에서 발생하였다(0.623의 HR[95% CI: 0.505 내지 0.769]). 죽상경화성 이상지질혈증을 갖지 않는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 20.9%(687/3293)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 17.0%(554/3258)에서 발생하였다(0.791의 HR[95% CI: 0.707 내지 0.885]). 상호작용 p-값은 유의하였다(p=0.0408). 종합하자면, 이러한 데이터는 하위세트가 둘 다 아테롬발생성 이상지질혈증의 존재 또는 부재에 관계없이 이익을 도출하는 한편, 아테롬발생성 이상지질혈증을 갖는 환자는 AMR101로 더 큰 치료 이익을 경험할 수 있음을 시사한다.

[1218] US 대 비-US, 기준선 hsCRP ≤ 2 대 > 2 mg/L, 기준선 hsCRP ≤ 3 대 > 3 mg/L, 기준선 eGFR, 삼분위수에 의한 기준선 LDL-C(유래), 및 삼분위수에 의한 기준선 HDL-C의 하위군에 의한 1차 평가변수의 분석의 포레스트 플롯은 도 61에 제시된다. 단일선(HR=1)의 좌측에 있는 HR의 점 추정치에 의해 표시되는 바와 같이, 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었고, 모든 개별 하위군은 유의성에 도달하였다.

[1219] 미국인 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 24.7%(394/1598)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 18.2%(281/1548)에서 발생하였다(0.687의 HR[95% CI: 0.590 내지 0.801]). 비-미국인 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 20.3%(507/2492)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 16.7%(424/2541)에서 발생하였다(0.803의 HR[95% CI: 0.706 내지 0.913]). 상호작용 p-값은 유의하였으며(p=0.1383), 이는 하위세트 둘 다 미국내 또는 미국외 거주에 관계없이 이익을 도출하는 한편, 미국내 환자는 AMR101에서 더 큰 치료 이익을 경험할 수 있음을 시사한다.

[1220] 기준선 hsCRP ≤2 mg/L를 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 21.0%(407/1942)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 15.0%(288/1919)에서 발생하였다(0.680의 HR[95% CI: 0.585 내지 0.791]). 기준선 hsCRP >2 mg/L를 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 23.0%(494/2147)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 19.2%(417/2167)에서 발생하였다(0.813의 HR[95% CI: 0.713 내지 0.926]). 상호작용 p-값은 유의하였으며(p=0.0716), 이는 하위세트 둘 다 2 mg/L 초과 또는 미만의 기준선 hsCRP 수준에 관계없이 이익을 도출하는 한편, hsCRP ≤2 mg/L를 갖는 환자는 AMR101에서 더 큰 치료 이익을 경험할 수 있음을 시사한다.

[1221] 삼분위수에 의한 기준선 apo B, 삼분위수에 의한 비-HDL-C, 및 삼분위수에 의한 TG의 하위군에 의한 1차 평가변수의 분석의 포레스트 플롯은 도 62에 제시된다. 단일선(HR=1)의 좌측에 있는 HR의 점 추정치에 의해 표시되는 바와 같이, 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다. 모든 개별 하위군은 유의성에 도달하였고, 어떠한 상호작용 p-값도 유의성에 도달하지 않았다.

[1222] 기준선 TG < 중앙값 및 TG ≥ 중앙값에 의한 1차 평가변수의 분석은 표 51에 요약되어 있다.

[1223] 기준선 TG 중앙값(≥81.25 내지 ≤216 mg/dL) 미만의 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 21.0%(432/2057)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 17.3%(353/2041)에서 발생하였다(0.803의 HR[95% CI: 0.698 내지 0.924; p=0.0022]). 기준선 TG 중앙값 이상의 환자에 대해(> 216 및 s1401 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 23.1%(469/2032)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 17.2%(352/2045)에서 발생하였다(0.709의 HR[95% CI: 0.618 내지 0.815; p<0.0001]).

[1224] 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다; 각각의 하위군은 유의성에 도달하였고, 무의미한 상호작용 p-값이 존재하였다.

표 51. 기준선 TG < 중앙값 및 ≥ 중앙값에 의한 무작위배정 일자로부터 1 차 평가변수까지의 시간의 분석 (ITT 집단)

1 차 평가변수 통계학	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	상호작용 P-값 [2]
TG 하반부 (≥81.25 내지 ≤216 mg/dL)	353/2041 (17.3)	432/2057 (21.0)	0.2243
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0022	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.803 (0.698 – 0.924)	
TG 상반부 (>216 내지 ≤1401 mg/dL)	352/2045 (17.2)	469/2032 (23.1)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.709 (0.618 – 0.815)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HR =위험비; ITT= 치료 의향; TG = 트리글리세라이드.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1225]

[1226] 남성에 대해 HDL-C 수준 ≤40 mg/dL 및 여성에 대해 ≤50 mg/dL과 함께 기준선 TG 수준 ≥150 mg/dL에 의한 1차 평가변수의 분석은 표 52에 요약된다.

[1227] 기준선 TG 수준 ≥150 mg/dL 및 HDL-C 수준 ≤40 mg/dL(남성) 또는 ≤50 mg/dL(여성)을 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 22.3%(533/2386)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 16.5%(399/2414)에서 발생하였다(0.691의 HR[95% CI: 0.607 내지 0.787; p<0.0001]). 기준선 TG 수준 <150 mg/dL 및 HDL-C 수준 >40 mg/dL(남성) 또는 >50 mg/dL(여성)을 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 21.5%(365/1695)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 18.2%(303/1665)에서 발생하였다(0.842의 HR[95% CI: 0.723 내지 0.980; p=0.0263]).

[1228] 각각의 하위군은 유의성에 도달하였다. 상호작용 p-값은 유의하였으며(p=0.0506), 이는 하위세트 둘 다 150 mg/L 초과 또는 미만의 기준선 TG 수준 및 40 mg/dL(남성) 또는 50 mg/dL(여성) 초과 및 미만의 HDL-C 수준에 관계없이 이익을 도출하는 한편, ≥150 mg/dL의 기준선 TG 수준 및 HDL-C 수준 ≤40 mg/dL(남성) 또는 ≤50 mg/dL(여성)를 갖는 환자는 AMR101로 더 큰 치료 이익을 경험할 수 있음을 시사한다.

표 52. 기준선 TG ≥150 mg/dL 및 HDL-C ≤40 mg/dL (남성) 또는 ≤50 mg/dL (여성)에 의한 무작위배정 일자로부터 1 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석 (ITT 집단)

1 차 평가변수 통계학	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	상호작용 P-값 [2]
기준선 TG ≥150 mg/dL 및 HDL-C ≤40 mg/dL (남성) 또는 ≤50 mg/dL (여성)	399/2414 (16.5)	533/2386 (22.3)	0.0506
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.691 (0.607 – 0.787)	
기준선 TG <150 mg/dL 또는 HDL-C >40 mg/dL (남성) 또는 >50 mg/dL (여성)	303/1665 (18.2)	365/1695 (21.5)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0263	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.842 (0.723 – 0.980)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HDL-C = 고밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR =위험비; ITT= 치료 의향; TG = 트리글리세라이드.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1229]

[1230] 기준선 RLP-C 삼분위에 의한 1차 평가변수의 분석(TC -HDL-C - LDL-C [Varbo 2014]에 의해 유래됨)은 표 53에 요약되어 있다.

[1231] 기준선 RLP-C에 대한 최저 삼분위의 환자에 대해(≥11.89 내지 ≤28.09 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 20.6%(283/1372)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 17.1%(230/1347)에서 발생하였다(0.806의 HR[95% CI: 0.677 내지 0.959; p=0.0150]).

[1232] 기준선 RLP-C에 대한 중간 삼분위의 환자에 대해(>28.09 내지 ≤34.30 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 21.7%(288/1329)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 16.8%(234/1391)에서 발생하였다(0.750의 HR[95% CI: 0.631 내지 0.891; p=0.0010]).

[1233] 기준선 RLP-C에 대한 최고 삼분위의 환자에 대해(>34.30 내지 ≤105.86 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 23.6%(326/1379)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 17.8%(238/1339)에서 발생하였다(0.715의 HR[95% CI: 0.605 내지 0.846; p<0.0001]).

[1234] 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다; 각각의 하위군은 유의성에 도달하였고, 무의미한 상호작용 p-값이 존재하였다.

표 53. 기준선 **RLP-C** 삼분위에 의한 무작위배정 일자로부터 **1** 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석 **(ITT** 집단**)**

1 차 평가변수 통계학	**AMR101** **n/N (%)**	위약 **n/N (%)**	상호작용 **P-**값 [2]
RLP-C (유래) 최저 삼분위 (≥11.89 내지 ≤28.09 mg/dL)	230/1347 (17.1)	283/1372 (20.6)	0.6349
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0150	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.806 (0.677 – 0.959)	
RLP-C (유래) 중간 삼분위 (≥28.09 내지 ≤34.30 mg/dL)	234/1391 (16.8)	288/1329 (21.7)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0010	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.750 (0.631 – 0.891)	
RLP-C (유래) 최고 삼분위 (>34.30 내지 ≤105.86 mg/dL)	238/1339 (17.8)	326/1379 (23.6)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.715 (0.605 – 0.846)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HR =위험비; ITT= 치료 의향; RLP-C = 잔유물 지질단백질 콜레스테롤.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1235]

[1236] 기준선 HbA1c <6.5% 및 ≥6.5%에 의한 1차 평가변수의 분석은 표 54에 요약되어 있다.

[1237] 기준선 HbA1c <6.5%를 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 20.1%(466/2314)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 16.5%(378/2289)에서 발생하였다(0.793의 HR[95% CI: 0.692 내지 0.908; p=0.0008]).

[1238] 기준선 HbA1c ≥6.5%를 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 24.6%(434/1765)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 18.1%(325/1791)에서 발생하였다(0.701의 HR[95% CI: 0.607 내지 0.809; p<0.0001]).

[1239] 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다; 각각의 하위군은 유의성에 도달하였고, 무의미한 상호작용 p-값이 존재하였다.

표 54. 기준선 **HbA1c <6.5%** 및 **≥6.5%**에 의한 무작위배정 일자로부터 **1** 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석 **(ITT** 집단**)**

1 차 평가변수 통계학	**AMR101** **n/N (%)**	위약 **n/N (%)**	상호작용 **P-값** [2]
기준선 HbA1c <6.5%	378/2289 (16.5)	466/2314 (20.1)	0.2089
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0008	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.793 (0.692 – 0.908)	
기준선 HbA1c ≥6.5%	325/1791 (18.1)	434/1765 (24.6)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.701 (0.607 – 0.809)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HbA1c = 당화(glycated) 헤모글로빈; HR =위험비; ITT= 치료 의향.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1240]

[1241] 기준선 말초 동맥 질환 상태에 의한 1차 평가변수의 분석은 표 55에 요약되어 있다.

[1242] 말초 동맥 질환의 이력을 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 32.0%(124/388)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 26.6%(103/387)에서 발생하였다(0.803의 HR[95% CI: 0.617 내지 1.046; p=0.1024]). 이러한 하위군은 유의성에 도달하지 않았지만, 샘플 크기는 작았다(무작위배정된 환자 중 9.5%). 말초 동맥 질환의 이력을 갖지 않는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 21.0%(777/3702)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 16.3%(602/3702)에서 발생하였다(0.744의 HR[95% CI: 0.669 내지 0.828; p<0.0001]). 유의하지 않은 상호작용 p-값이 존재하였으며, 이는 말초 동맥 질환의 이력에 관계없이 1차 평가변수에서 일관된 AMR101 이익을 시사한다.

표 55. 기준선 말초 동맥 질환 상태에 의한 무작위배정 일자로부터 **1** 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석 **(ITT** 집단**)**

1 차 평가변수 통계학	**AMR101** **n/N (%)**	위약 **n/N (%)**	상호작용 **P-값** [2]
PAD 이력 - 예	103/387 (26.6)	124/388 (32.0)	0.5811
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.1024	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.803 (0.617 – 1.046)	
PAD 이력 - 아니오	602/3702 (16.3)	777/3702 (21.0)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.744 (0.669 – 0.828)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HR =위험비; ITT= 치료 의향; PAD = 말초 동맥 질환.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1243]

[1244] 기준선 hsCRP ≤2 mg/L 및 >2 mg/L(전반적 그리고 성별-특이적)에 의한 1차 평가변수의 분석은 표 56에 요약되어 있다.

[1245] 전반적으로(남성 및 여성), 기준선 hsCRP ≤2 mg/L를 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자

중 21.0%(407/1942)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 15.0%(288/1919)에서 발생하였다(0.680의 HR[95% CI: 0.585 내지 0.791; p<0.0001]). 기준선 hsCRP >2 mg/L를 갖는 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 23.0%(494/2147)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 19.2%(417/2167)에서 발생하였다(0.813의 HR[95% CI: 0.713 내지 0.926; p=0.0018]). 상호작용 p-값은 유의하였으며(p=0.0716), 이는 하위세트 둘 다 2 mg/L 초과 또는 미만의 기준선 hsCRP 수준에 관계없이 이익을 도출하는 한편, hsCRP ≤2 mg/L를 갖는 환자는 AMR101에서 더 큰 치료 이익을 경험할 수 있음을 시사한다.

[1246] 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다.

[1247] 남성 하위군과 여성 하위군 둘 다에서, 1차 평가변수 사건은 위약 군보다 AMR101 군에서 더 낮은 백분율의 환자에서 발생하였다. AMR101 군과 위약 군 사이의 차이는, hsCRP >2 mg/L를 갖는 여성을 제외하고는, 각각의 하위군에 대해 유의하였다. 이전에 주목된 바와 같이, 여성 환자의 수는 연구에 걸쳐 그리고 후속적으로 각각의 하위군 내에서 남성 환자의 수보다 실질적으로 더 낮았고(무작위배정된 환자 중 28.8%), 이는 서구화된 환자를 등록하는 CV 성과 시험에서 보편적이다. 이에 더하여, 사건 비율은 남성과 비교하여 여성에서 실질적으로 더 낮았다.

[1248] 상호작용 p-값(0.0851)은 여성에 대해 유의하였으며, 이는 hsCRP ≤2 mg/L를 갖는 여성 환자는 hsCRP >2 mg/L를 갖는 여성 환자보다 AMR101에서 더 큰 치료 이익을 경험할 수 있음을 시사한다.

[1249] 결과는 일반적으로 성별에 의해 기준선 hsCRP ≤3 mg/L 및 >3 mg/L에 의해 1차 평가변수의 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다. 남성 하위군과 여성 하위군 둘 다에서, 1차 평가변수 사건은 위약 군보다 AMR101 군에서 더 낮은 백분율의 환자에서 발생하였다. AMR101 군과 위약 군 사이의 차이는 여성 하위군이 아니라 남성 하위군에 대해 유의하였다. 또한, 여성 환자의 수는 연구에 걸쳐 그리고 후속적으로 각각의 하위군 내에서 남성 환자의 수보다 실질적으로 더 낮았고(무작위배정된 환자 중 28.8%), 더 낮은 사건 비율은 여성에서 관찰되었다.

표 56. 전체 및 성별-특이적 기준선 **hsCRP ≤2** 및 **>2 mg/L**에 의한 무작위배정 일자로부터 1차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석 **(ITT** 집단)

1차 평가변수 통계학	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	상호작용 P-값 [2]
전체 (남성 및 여성)			
기준선 hsCRP ≤2 mg/L	288/1919 (15.0)	407/1942 (21.0)	0.0716
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.680 (0.585 – 0.791)	
기준선 hsCRP >2 mg/L	417/2167 (19.2)	494/2147 (23.0)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0018	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.813 (0.713 – 0.926)	
남성			
기준선 hsCRP ≤2 mg/L	247/1510 (16.4)	337/1493 (22.6)	0.3244
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.691 (0.587 – 0.815)	
기준선 hsCRP >2 mg/L	304/1415 (21.5)	378/1401 (27.0)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0008	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.772 (0.663 – 0.898)	
여성			
기준선 hsCRP ≤2 mg/L	41/409 (10.0)	70/449 (15.6)	0.0851
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0149	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.621 (0.422 – 0.915)	
기준선 hsCRP >2 mg/L	113/752 (15.0)	116/746 (15.5)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.5836	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.930 (0.717 – 1.206)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HR =위험비; hsCRP = 고-민감도 C-사건성 단백질; ITT= 치료 의향.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1250]

[1251] 삼분위 및 성별에 의한 트리글리세라이드 및 HDL-C

[1252] 기준선 TG 삼분위(전반적 그리고 성별-특이적)에 의한 1차 평가변수의 분석은 표 57 및 표 58에 각각 요약되어 있다.

[1253] 전반적으로(남성 및 여성), 기준선 TG에 대한 최저 삼분위의 환자에 대해(≥81.25 내지 ≤190 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 21.1%(291/1381)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 16.9%(233/1378)에서 발생하였다(0.789의 HR[95% CI: 0.664 내지 0.938; p=0.0069]).

[1254] 기준선 TG에 대한 중간 삼분위의 환자에 대해(> 190 내지 ≤250 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 21.3%(283/1326)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 18.0%(246/1370)에서 발생하였다(0.804의 HR[95% CI: 0.677 내지 0.954; p=0.0121]).

[1255] 기준선 TG에 대한 최고 삼분위의 환자에 대해(> 250 내지 ≤401 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 23.7%(327/1382)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 16.9%(226/1338)에서 발생하였다(0.675의 HR[95% CI: 0.570 내지 0.800; p<0.0001]).

[1256] 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다; 각각의 하위군은 유의성에 도달하였고, 무의미한 상호작용 p-값이 존재하였다.

[1257] 남성 하위군과 여성 하위군 둘 다에서, 1차 평가변수 사건은 기준선 TG에 대한 중간 삼분위의 여성을 제외하고는 위약군보다 AMR101 군의 더 낮은 백분율의 환자에서 발생하였으나(>186 내지 ≤241.5 mg/dL)(AMR101 군에서 15.1% 대 위약 군에서 13.4%)(1.077의 HR[95% CI: 0.739 내지 1.568; p=0.7001]), 상호작용 p-값은 유의하지 않았으며, 이는 여성에서 TG 삼분위에 걸친 일관된 효과를 시사한다. AMR101 군과 위약 군 사이의 차이는 여성이 아니라 남성에 대해 유의하였으나, 상호작용 p-값은 유의하지 않았으며, 이는 남성에서 삼분위에 걸친 일관된 효과를 시사한다. 이전에 주목된 바와 같이, 여성 환자의 수는 연구에 걸쳐 그리고 후속적으로 각각의 삼분위 내에서 남성 환자의 수보다 실질적으로 더 낮았고(무작위배정된 환자 중 28.8%), 더 낮은 사건 비율은 여성에서 관찰되었다.

[1258] 유사하게는, AMR101 군과 위약 군 사이의 차이는 남성에 대해 기준선 HDL-C에 대한 최저 삼분위 및 중간 삼분위에 대해, 그리고 여성에 대해 기준선 HDL-C의 중간 삼분위에 대해 유의하였으나, 남성에 대해 기준선 HDL-C의 최고 삼분위 또는 여성에 대해 기준선 HDL-C의 최저 삼분위와 최고 삼분위에 대해서는 유의하지 않았다. 여성에 대한 상호작용 p-값은 유의하지 않았으며, 이는 여성에서 HDL-C 삼분위에 걸친 유사한 AMR101 효과를 시사한다.

표 57. 기준선 TG 삼분위에 의한 무작위배정 일자로부터 1 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석 (ITT 집단)

1 차 평가변수 통계학	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	상호작용 P-값 [2]
전체 (남성 및 여성)			
TG 최저 삼분위 (≥81.25 내지 ≤190 mg/dL)	233/1378 (16.9)	291/1381 (21.1)	0.3311
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0069	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.789 (0.664 – 0.938)	
TG 중간 삼분위 (>190 내지 ≤250 mg/dL)	246/1370 (18.0)	283/1326 (21.3)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0121	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.804 (0.677 – 0.954)	
TG 최고 삼분위 (>250 내지 ≤1401 mg/dL)	226/1338 (16.9)	327/1382 (23.7)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.675 (0.570 – 0.800)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HR =위험비; ITT= 치료 의향; TG = 트리글리세라이드.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1259]

표 58. 기준선 TG 삼분위 및 성별에 의한 무작위배정 일자로부터 1 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석 (ITT 집단)

1 차 평가변수 통계학	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	상호작용 P-값 [2]
남성			
TG 최저 삼분위 (≥81.25 내지 ≤191.5 mg/dL)	185/972 (19.0)	225/971 (23.2)	0.4887
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0233	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.799 (0.657 – 0.970)	
TG 중간 삼분위 (>191.5 내지 ≤253.5 mg/dL)	185/993 (18.6)	232/950 (24.4)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0023	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.741 (0.611 – 0.900)	
TG 최고 삼분위 (>253.5 내지 ≤830 mg/dL)	181/960 (18.9)	258/973 (26.5)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.671 (0.554 – 0.812)	
여성			
TG 최저 삼분위 (≥92.5 내지 ≤186 mg/dL)	49/396 (12.4)	68/394 (17.3)	0.2965
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0903	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.728 (0.503 – 1.053)	
TG 중간 삼분위 (>186 내지 ≤241.5 mg/dL)	59/390 (15.1)	53/395 (13.4)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.7001	
HR (95% CI) AMR101/위약		1.077 (0.739 – 1.568)	
TG 최고 삼분위 (>241.5 내지 ≤1401 mg/dL)	46/375 (12.3)	65/406 (16.0)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.1082	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.734 (0.502 – 1.072)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HR =위험비; ITT= 치료 의향; TG = 트리글리세라이드.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1260]

[1261] 기준선 HDL-C 삼분위(전반적 그리고 성별-특이적)에 의한 1차 평가변수의 분석은 표 59 및 표 60에 각각 요약되어 있다.

[1262] 전반적으로(남성 및 여성), 기준선 HDL-C에 대한 최저 삼분위의 환자에 대해(>17 내지 ≤36.5 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 25.3%(346/1368)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 18.1%(257/1416)에서 발생하였다(0.667의 HR[95% CI: 0.567 내지 0.784; p<0.0001]).

[1263] 기준선 HDL-C에 대한 중간 삼분위의 환자에 대해(>36.5 내지 ≤43.5 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 21.6%(292/1353)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 17.6%(233/1324)에서 발생하였다(0.800의 HR[95% CI: 0.674 내지 0.951; p=0.0112]).

[1264] 기준선 HDL-C에 대한 최고 삼분위의 환자에 대해(>43.5 내지 ≤107.5 mg/dL), 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 19.1%(259/1359)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 15.9%(212/1337)에서 발생하였다(0.812의 HR[95% CI: 0.677 내지 0.974; p=0.0242]).

[1265] 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다; 각각의 하위군은 유의성에 도달하였고, 무의미한 상호작용

p-값이 존재하였다.

[1266] 남성 하위군과 여성 하위군 둘 다에서, 1차 평가변수 사건은 위약 군보다 AMR101 군에서 더 낮은 백분율의 환자에서 발생하였다. AMR101 군과 위약 군 사이의 차이는 기준선 HDL-C에 대한 최저 삼분위 및 중간 삼분위의 남성에 대해 그리고 기준선 HDL-C에 대한 중간 삼분위의 여성에 대해 유의하였다. 이전에 주목된 바와 같이, 여성 환자의 수는 연구에 걸쳐 그리고 후속적으로 각각의 삼분위 내에서 남성 환자의 수보다 실질적으로 더 낮았고(무작위배정된 환자 중 28.8%), 더 낮은 사건 비율은 여성에서 관찰되었다. 이에 더하여, 여성에 대한 상호작용 p-값은 유의하지 않았으며, 이는 여성에서 HDL-C 삼분위에 걸친 유사한 AMR101 효과를 시사한다.

[1267] 상호작용 p-값은 남성에 대해 유의하였으며(0.1417), 이는 각각의 하위세트가 다양한 기준선 HDL-C 수준에서 이익을 도출할 수 있는 한편, 이러한 이익은 삼분위에 걸쳐 다양할 수 있고, 최저 HDL-C 삼분위수(≥17 내지 ≤35.5 mg/dL)의 남성 환자는 잠재적으로는 가장 큰 이익을 경험함을 시사한다.

표 59. 기준선 HDL-C 삼분위에 의한 무작위배정 일자로부터 1 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석 (ITT 집단)

1 차 평가변수 통계학	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	상호작용 P-값 [2]
전체 (남성 및 여성)			
HDL-C 최저 삼분위 (≥17 내지 ≤36.5 mg/dL)	257/1416 (18.1)	346/1368 (25.3)	0.1686
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.667 (0.567 – 0.784)	
HDL-C 중간 삼분위 (>36.5 내지 ≤43.5 mg/dL)	233/1324 (17.6)	292/1353 (21.6)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0112	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.800 (0.674 – 0.951)	
HDL-C 최고 삼분위 (>43.5 내지 ≤107.5 mg/dL)	212/1337 (15.9)	259/1359 (19.1)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0242	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.812 (0.677 – 0.974)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HDL-C = 고밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR =위험비; ITT= 치료 의향.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1268]

표 60: 기준선 HDL-C 삼분위 및 성별에 의한 무작위배정 일자로부터 1 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석 (ITT 집단)

1 차 평가변수 통계학	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	상호작용 P-값 [2]
남성			
HDL-C 최저 삼분위 (≥17 내지 ≤35.5 mg/dL)	201/1060 (19.0)	271/1018 (26.6)	0.1417
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.652 (0.543 – 0.783)	
HDL-C 중간 삼분위 (>35.5 내지 ≤42 mg/dL)	160/945 (16.9)	230/968 (23.8)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0012	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.717 (0.586 – 0.877)	
HDL-C 최고 삼분위 (>42 내지 ≤107.5 mg/dL)	187/913 (20.5)	210/903 (23.3)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.1252	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.857 (0.703 – 1.044)	
여성			
HDL-C 최저 삼분위 (≥21 내지 ≤41 mg/dL)	71/426 (16.7)	70/402 (17.4)	0.2723
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.5059	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.894 (0.642 – 1.246)	
HDL-C 중간 삼분위 (>41 내지 ≤48 mg/dL)	33/374 (8.8)	50/376 (13.3)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0258	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.609 (0.392 – 0.946)	
HDL-C 최고 삼분위 (>48 내지 ≤96.5 mg/dL)	50/359 (13.9)	66/413 (16.0)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.7257	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.936 (0.645 – 1.357)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HDL-C = 고밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR =위험비; ITT= 치료 의향.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1269]

[1270] 기준선 TG에 대한 최고 삼분위와 기준선 HDL-C에 대한 최저 삼분위(전반적 그리고 성별-특이적)의 조합에 의한 1차 평가변수의 분석은 표 61에 요약되어 있다.

[1271] 전반적으로(남성 및 여성), 기준선 TG에 대한 최고 삼분위 및 기준선 HDL-C에 대한 최저 삼분위의 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 26.7%(165/618)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 19.1%(118/619)에서 발생하였다(0.670의 HR[95% CI: 0.528 내지 0.849; p=0.0009]). 기준선 TG에 대한 최고 삼분위 및 기준선 HDL-C에 대한 최저 삼분위에 있지 않은 환자에 대해, 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 22.7%(343/1514)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 16.3%(247/1516)에서 발생하였다(0.679의 HR[95% CI: 0.577 내지 0.800; p<0.0001]).

[1272] 결과는 일반적으로 1차 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(주요 CV 이상반응의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다; 각각의 하위군은 여성을 제외하고는 유의성에 도달하였고, 어떠한 상호작용 p-값도 유의성에 도달하지 않았다.

[1273] 남성 하위군과 여성 하위군 둘 다에서, 1차 평가변수 사건은 위약 군보다 AMR101 군에서 더 낮은 백분율의 환자

에서 발생하였다. AMR101 군과 위약 군 사이의 차이는 여성이 아니라 남성에 대해 유의하였다. 주목할 만하게는, 여성 환자의 수는 연구에 걸쳐 그리고 후속적으로 각각의 삼분위 내에서 남성 환자의 수보다 실질적으로 더 낮았고(무작위배정된 환자 중 28.8%), 이는 서구화된 환자를 등록하는 CV 성과 시험에서 보편적이다. 이에 더하여, 사건 비율은 남성과 비교하여 여성에서 실질적으로 더 낮았다.

표 61: 전반적 및 성별-특이적인, 기준선 TG 에 대한 최고 삼분위수와 기준선 HDL-C 에 대한 최저 삼분위수의 조합에 의한, 무작위배정일로부터 1 차 평가변수까지의 시간의 계층화된 분석(ITT 집단)

1 차 평가변수 통계학	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	상호작용 P-값 [2]
전체 (남성 및 여성)			
기준선 TG 에 대한 최고 삼분위 및 기준선 HDL-C 에 대한 최저 삼분위 (예)	118/619 (19.1)	165/618 (26.7)	0.8085
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0009	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.670 (0.528 – 0.849)	
기준선 TG 에 대한 최고 삼분위 및 기준선 HDL-C 에 대한 최저 삼분위 (아니오)	247/1516 (16.3)	343/1514 (22.7)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.679 (0.577 – 0.800)	
남성			
기준선 TG 에 대한 최고 삼분위 및 기준선 HDL-C 에 대한 최저 삼분위 (예)	90/453 (19.9)	130/451 (28.8)	0.5049
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.0008	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.632 (0.482 – 0.829)	
기준선 TG 에 대한 최고 삼분위 및 기준선 HDL-C 에 대한 최저 삼분위 (아니오)	202/1114 (18.1)	269/1089 (24.7)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		<0.0001	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.693 (0.577 – 0.832)	
여성			
기준선 TG 에 대한 최고 삼분위 및 기준선 HDL-C 에 대한 최저 삼분위 (예)	29/185 (15.7)	33/198 (16.7)	0.5823
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.7906	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.934 (0.564 – 1.547)	
기준선 TG 에 대한 최고 삼분위 및 기준선 HDL-C 에 대한 최저 삼분위 (아니오)	59/431 (13.7)	69/412 (16.7)	
치료 비교 [1]			
로그-순위 검정으로부터의 P-값		0.1132	
HR (95% CI) AMR101/위약		0.755 (0.533 – 1.070)	

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HDL-C = 고밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR =위험비; ITT= 치료 의향; TG = 트리글리세라이드.

1 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

2 하위군 상호작용에 의한 치료에 대한 P-값은 치료, 하위군, 및 공변량으로서 하위군 상호작용에 의한 치료를 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[1274]

[1275] 다른 하위군 분석:

[1276] 동일한 하위군 분석은 1차 평가변수에 대해서와 같이 핵심 2차 평가변수에 대해 수행되었다. 상호작용 용어에 대해, 1차 평가변수에 대해서와 같이, <0.15의 p-값은 유의한 것으로 간주되었으며, 이는 하위군 상호작용이 치료 이익에 영향을 미쳤을 수 있음을 나타낸다. 1차 평가변수 하위군 분석에 대해 주목되는 바와 같이, 연구 설계에 따라, 하위군 분석은 특히, 하위군이 등록된 집단 중 50% 미만을 나타낼 때 그리고 하위군이 낮은 사건 비율을 가질 때 통계학적으로 유의한 결과를 각각의 개별 하위군 내에서 검출하는 힘이 부족하다. 이에 더하여, 유의한 하위군 상호작용 p-값은 필수적으로 하나의 하위군에서 효과가 없음을 나타내는 것이 아니라 단순히 하위군에 걸친 차등 효과를 나타낸다.

[1277] 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 기준선 에제티미베 사용, 성별, 및 연령 군의 하위군에 의한 핵심 2차 평가변수의 분석의 포레스트 플롯은 도 63에 제시된다. 단일선(HR=1)의 좌측에 있는 HR의 점 추정치에 의해 표시되는 바와 같이, 결과는 일반적으로 핵심 2차 평가변수 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(강성 MACE 사건[CV 사망, 비치명적 MI, 및 비치명적 뇌졸중]의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었고, 유의하지 않은 상호작용 p-값은 지역, CV 위험도 범주, 에제티미베 사용, 및 성별에 의한 하위군 분석에 대해 관찰되었다.

[1278] <65세 하위군에 대해, 핵심 2차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 13.3%(290/2184)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 9.0%(200/2232)에서 발생하였다(0.652의 HR[95% CI: 0.544 내지 0.781]). ≥65세 하위군에 대해, 핵심 2차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 16.6%(316/1906)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 13.9%(259/1857)에서 발생하였다(0.824의 HR[95% CI: 0.699 내지 0.972]). 상호작용 p-값은 유의하였으며(p=0.0589), 이는 하위 세트 둘 다 65세 초과 또는 미만의 연령에 관계없이 이익을 도출하는 한편, <65세 연령의 환자는 AMR101에서 더 큰 치료 이익을 경험할 수 있음을 시사한다.

[1279] 백인 대 유색 인종, 기준선 당뇨병, 기준선 스타틴 강도, 기준선 TG:2:200 대 < 200 mg/dL, TG ≥ 150 대 <150 mg/dL, 및 TG ≥ 200 mg/dL 및 HDL-C ≤ 35 mg/dL의 하위군에 의한 핵심 2차 평가변수의 분석의 대표적인 포레스트 플롯 분석은 도 64에 제시된다. 단일선(HR=1)의 좌측에 있는 HR의 점 추정치에 의해 표시되는 바와 같이, 결과는 일반적으로 핵심 2차 평가변수 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(강성 MACE 사건[CV 사망, 비치명적 MI, 및 비치명적 뇌졸중]의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다. 1차 평가변수의 하위군 분석과 마찬가지로, 기준선에서 저강도 스타틴을 투여중인 환자는 예외로 하였으며, 이에 대해 HR의 점 추정치가 단일선의 우측으로 교차하였으나(1.200), 이러한 하위군은 작은 샘플 크기(무작위배정된 환자 중 6.4%) 및 낮은 사건 비율(하위군에 걸쳐 69개의 사건)을 가졌다. 모든 다른 개별 하위군은 유의성에 도달하였다.

[1280] 핵심 2차 평가변수의 하위군 분석을 위해, 백인 대 유색인종에 대한 상호작용 p-값은 유의하였다. 백인 환자에 대해, 핵심 2차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 14.6%(538/3688)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 11.3%(418/3691)에서 발생하였다(0.758의 HR[95% CI: 0.667 내지 0.861]). 유색 인종 환자에 대해, 핵심 2차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 17.0%(68/401)와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 10.3%(41/398)에서 발생하였다(0.554의 HR[95% CI: 0.376 내지 0.818]). 상호작용 p-값은 유의하였으며(p=0.1327), 이는 백인 환자와 유색 인종 환자 둘 다 이익을 도출하는 한편, 유색 인종 환자가 AMR101에서 더 큰 치료 이익을 경험할 수 있음을 시사한다. 그러나, 유색인종 환자에 대한 샘플 크기는 불균형적으로 작았으며(8179명의 무작위배정된 환자 중 9.8%), 이는 상호작용 p-값에 영향을 미쳤을 수 있다.

[1281] 핵심 2차 평가변수의 하위군 분석을 위해, 상호작용 p-값은 기준선 TG ≥200 mg/dL 및 HDL-C ≤35 mg/dL를 갖는/갖지 않는 환자에 대해 유의하지 않았다. 주목할 만하게는, 단리된 TG에 대한 상호작용 p-값은 기준선 TG ≥ 150 mg/dL 대 TG <150 mg/dL을 갖는 환자에 대해, 또는 기준선 TG ≥200 mg/dL 대 TG <200 mg/dL을 갖는 환자에 대해 유의하지 않았으며, 이는 연구 집단 내에서 기준선 TG 수준에 관계없이 핵심 2차 평가변수에서 AMR101의 일관된 이익을 시사한다.

[1282] US 대 비-US, 기준선 hsCRP ≤ 2 대 > 2 mg/L, 기준선 hsCRP ≤ 3 대 > 3 mg/L, 기준선 eGFR, 삼분위수에 의한 기준선 LDL-C(유래), 및 삼분위수에 의한 기준선 HDL-C의 하위군에 의한 핵심 2차 평가변수의 분석의 포레스트 플롯은 도 65에 제시된다. 단일선(HR=1)의 좌측에 있는 HR의 점 추정치에 의해 표시되는 바와 같이, 결과는 일반적으로 핵심 2차 평가변수 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(강성 MACE 사건[CV 사망, 비치명적 MI, 및 비치명적 뇌졸중]의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다. 모든 개별 하위군은 유의성에 도달하였고, 어떠한 상호작용 p-값도 유의성에 도달하지 않았다.

[1283] 1차 평가변수의 하위군 분석을 위해, 상호작용 p-값은 기준선 hsCRP ≤2 mg/L를 갖는 환자 대 기준선 hsCRP >2 mg/L를 갖는 환자에 대해 또는 US 대 비-US 환자에 대해 유의하지 않았다.

[1284] 삼분위수에 의한 기준선 apo B, 삼분위수에 의한 비-HDL-C, 및 삼분위수에 의한 TG의 하위군에 의한 핵심 2차 평가변수의 분석의 포레스트 플롯은 도 66에 제시된다. 단일선(HR=1)의 좌측에 있는 HR의 점 추정치에 의해 표시되는 바와 같이, 결과는 일반적으로 핵심 2차 평가변수 분석과 일관되었으며, 즉, AMR101의 치료 이익(강성 MACE 사건[CV 사망, 비치명적 MI, 및 비치명적 뇌졸중]의 유의하게 더 낮은 위험도)은 일반적으로 이들 하위군에 걸쳐 일관되었다. 모든 개별 하위군은, TG 중간 삼분위(>190 내지 ≤250 mg/dL)를 제외하고는 유의성에 도달

하였다.

[1285] 결론

[1286] CVD에 대한 적어도 하나의 추가 위험도 인자와 조합되어 상승된 TG 수준 및 CVD 또는 당뇨병을 갖는 스타틴-치료 환자의 이러한 연구에서, 1차 평가변수는 무작위배정으로부터 하기 임상 사건의 복합의 임의의 성분의 제1 발생까지의 시간이었다: CV 사망; 비치명적 MI(침묵 MI 포함; ECG를 침묵 MI의 검출을 위해 매년 수행하였음); 비치명적 뇌졸중; 관상동맥 혈관재개통; 또는 침습적/비-침습적 검사에 의해 심근 허혈증에 의해 야기되는 것으로 결정되고 응급 입원을 요하는 불안정 협심증. 1차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 22.0%와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 17.2%에서 발생하였다(0.752의 HR[95% CI: 0.682 내지 0.830; p=0.00000001]; 24.8%의 RRR 및 21의 NNT). 그러므로, 1차 평가변수는 충족되었으며, 이는 위약보다는 AMR101에서 주요 CV 이상반응의 실질적인 그리고 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도를 실증한다. AMR101 및 위약 카플란-마이어 곡선은 무작위배정 후 대략 1년째에 분리되기 시작한다.

[1287] 핵심 2차 평가변수는 무작위배정으로부터 CV 사망, 비치명적 MI(침묵 MI를 포함함) 또는 비치명적 뇌졸중(즉, 강성 MACE 평가변수)의 복합의 제1 발생까지의 시간이었다. 핵심 2차 평가변수 사건은 위약군 내 환자 중 14.8%와 비교하여 AMR101 군 내 환자 중 11.2%에서 발생하였다(0.735의 HR[95% CI: 0.651 내지 0.830; p=0.0000006]; 26.5%의 RRR 및 28의 NNT). 그러므로, 핵심 2차 평가변수가 또한 충족되었으며, 이는 위약보다는 AMR101에서 강성 MACE 사건의 실질적인 그리고 통계학적으로 유의하게 더 낮은 위험도를 실증한다. AMR101 및 위약 카플란-마이어 곡선은 무작위배정 후 대략 1.75년째에 분리되기 시작한다.

[1288] 이에 더하여, AMR101과 AMR101에 유리한 위약 사이의 실질적인 그리고 통계학적으로 유의한 차이는 CV 사망에서 20% RRR을 포함하여 1차 및 핵심 2차 평가변수의 각각의 개별 구성요소에서 관찰되었다(0.803의 HR[95% CI: 0.657 내지 0.981; p=0.0315]).

[1289] 1차 및 핵심 2차 평가변수의 하위군 분석은 일반적으로 많은 사전-명시된 하위군에 걸쳐 AMR101의 일관된 이익을 시사한다.

[1290] AMR101의 효과는 또한 일반적으로 다른 2차 평가변수에 걸쳐 일관되었다. 사전-명시된 계층적 시험 절차에 따른 모든 다른 2차 평가변수는, 총 사망률에 대한 최종 사전-명시된 2차 평가변수를 제외하고는 위약군보다 AMR101 군에서 치명적 및 비치명적 허혈성 사건의 통계학적으로 유의하게 더 낮은 발생빈도를 실증하였다. AMR101 대 위약에 대한 선택 2차 평가변수에서 통계학적으로 유의한 감소는 하기를 포함하였다:

[1291] • CV 사망 또는 비치명적 MI의 복합(9.6% 대 12.4%; 0.753의 HR[95% CI: 0.660 내지 0.859; p<0.0001])

[1292] • CV 사망(4.3% 대 5.2%; 0.803의 HR[95% CI: 0.657 내지 0.981; p=0.0315])

[1293] • 치명적 또는 비치명적 MI(6.1% 대 8.7%; 0.688의 HR[95% CI: 0.585 내지 0.808; p<0.0001])

[1294] • 치명적 또는 비치명적 뇌졸중(2.4% 대 3.3%; 0.720의 HR[95% CI: 0.555 내지 0.934; p=0.0129])

[1295] 사전-명시된 계층에서 최종 2차 평가변수인 총 사망률은 통계학적 유의성에 도달하지 않은 유일한 평가변수였지만, 이는 감소를 향한 추세였다(0.870의 HR[95% CI: 0.739 내지 1.023; p=0.0915]).

[1296] 또한 1차 및 핵심 2차 평가변수 발견과 일관되게, 암상적으로 의미 있는 감소는 총 1차 평가변수 사건(0.68의 HR 또는 0.69의 속도비) 및 총 핵심 2차 평가변수 사건(0.71의 HR 또는 속도비)의 3차 평가변수에서 관찰되었다. AMR101 군 대 위약 군에서 임상적으로 의미 있는 더 낮은 위험도는 4개의 복합 평가변수를 포함한 다른 3차 평가변수에 걸쳐 관찰되었다: 모든 관상동맥 혈관재개통(0.66의 HR[95% CI: 0.58 내지 0.76]; p<0.0001) 및 개별적으로 응급, 긴급, 및 선택적 혈관재개통; 심장 마비(0.52의 HR[95% CI: 0.31 내지 0.86]; p=0.0105); 돌연 심장사(0.69의 HR[95% CI: 0.50 내지 0.96]; p=0.0259); 및 허혈성 뇌졸중(0.64의 HR[95% CI: 0.49 내지 0.85]; p=0.002).

[1297] REDUCE-IT 연구는 CV 성과에서 바이오마커의 변화의 상대 기여를 구별하도록 설계되지 않았다. 그렇지만, TG, LDL-C, 비-HDL-C, apo B, 및 hsCRP를 포함한 지질 및 염증성 바이오마커에서 임상적으로 의미 있는 감소는 위약과 비교하여 AMR101로 관찰되었다.

[1298] 1차 및 핵심 2차 평가변수의 하위군 분석에서 표시된 바와 같이, AMR101을 이용한 치료는 각각 150 mg/dL 또는 200 mg/dL 초과 또는 미만의 기준선 TG에 관계없이 위약과 비교하여 일관된 이익을 제공하는 것으로 나타났다. 더 높은 TG 수준을 갖는 환자가 정상 TG 수준을 갖는 환자와 비교하여 더 높은 위험도 집단을 여전히 정의할 것

이긴 하지만, AMR101을 이용한 치료는 시험된 기준선 TG 하위군에 걸쳐 일관되게 유익하였다. 기준선(TG ≥200 mg/dL 및 HDL-C ≤35 mg/dL)에서 아테롬발생성 이상지질혈증을 갖거나 갖지 않는 환자는 둘 다 1차 및 핵심 2차 평가변수에서 유의한 감소를 가졌고, 1차 평가변수에 대한 상호작용 p-값은 또한 유의성에 도달하였으며, 이는 아테롬발생성 이상지질혈증을 갖는 환자가 AMR101 치료의 추가 이익을 경험할 수 있음을 시사한다.

[1299] REDUCE-IT 환자는 CV 사건에 대한 유의한 위험도에 있는 집단을 나타내고, 연간 환산된 위약 사건 비율 (5.74 %)에 의해 시사된 바와 같이, 연구 디자인에 따라 예상되었고 유사한 위험도에 있는 스타틴-치료 환자 집단에 대해 역사적 데이터와 일관된다. REDUCE-IT 환자는 잘-제어된 LDL-C(75 mg/dL 중앙값 기준선)를 가졌고 환자 하위군에 걸쳐 1차 및 핵심 2차 평가변수에서 실질적이고 일관된 위험도 감소를 관찰하였으며, 이는 이익을 넓은 환자 집단에 시사한다. 전반적으로, 상승된 TG 수준 및 다른 CVD 위험도 인자를 갖는 이러한 스타틴-치료 환자의 집단에서 AMR101을 이용한 치료는 위약과 비교하여 주요 CV 이상반응의 유의하게 그리고 일관되게 감소된 위험도를 이끌었다.

[1300] 실시예 7: 심방 세동 및 심방 조동에 미치는 이코사펜트 에틸의 영향

[1301] 하기 연구의 목적은 실시예 1에 기재된 바와 같이 REDUCE-IT 시험으로부터의 환자에서 이코사펜트 에틸이 심방 세동 및/또는 심방 조동의 발생빈도에 영향을 미친 방법을 결정하는 것이었다.

[1302] 용어 "치료중인" 환자는 명시된 기간 내의 임의의 일(day) 동안 AMR101에 대한 활동적인 처방을 갖는 모든 환자를 지칭한다. 요법 시 환자는 명시된 기간 동안 조제된 처방을 갖는 환자와 이전 기간에 처방을 조제한 환자 둘 다를 포함하며, 그 일수에 따라 명시된 기간이 소요된다.

[1303] REDUCE-IT 임상 시험은 심방 부정맥의 이력을 갖는 환자를 배제하지 않았다. 그보다는, 등록된 환자 중 9.2%는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 가졌다. 심방 세동 및/또는 심방 조동의 치료중 발생빈도는 상대적으로 낮았다. 예를 들어, 양성으로 심사된 사건 치료군에서 절대 위험도 차이는 이코사펜트 에틸 및 위약 군에서 6개월째에 0.3%였다. 이에 더하여, 연구 과정에 걸친 누적 절대 위험도 차이는 3년을 통해 1% 미만 및 전체 연구 집단에 걸쳐 2% 이하로 남아 있었다(즉, <1% 내지 ≤2%). 이상반응은 위약군에서의 4.5%와 비교하여 이코사펜트 에틸군에서 5.8% TEAE였고, 이들 군 둘 다 0.5% SEA를 가졌다. 이러한 연구로부터의 데이터의 요약은 아래 기재된 바와 같이 표 62 내지 표 75 및 도 67 내지 도 78에 제공된다.

[1304] 표 62는 이코사펜트 에틸 군 및 위약군에 대한 치료 의향(ITT) 집단에서 추가 3차 평가변수 사건에 대한 치료 비교를 보여준다.

표 62. 이코사펜트 에틸 군 및 위약군에 대한 치료 의향(ITT) 집단에서 추가 3 차 평가변수 사건에 대한 치료 비교

추가 3 차 평가변수 사건 (ITT).				
			치료 비교[1]	
평가변수 사건, n (%)[2]	이코사펜트 에틸 n/N (%)	위약 n/N (%)	HR (95% CI) 이코사펜트 에틸 / 위약	로그-순위 검정으로부터의 P-값
새로운 응급 CHF	169/4089 (4.1)	176/4090 (4.3)	0.95 (0.77 - 1.17)	0.6260
입원을 요하는 새로운 응급 CHF	141/4089 (3.4)	144/4090 (3.5)	0.97 (0.77 - 1.22)	0.7810
일과성 허혈 발작	64/4089 (1.6)	48/4090 (1.2)	1.32 (0.91 - 1.92)	0.1459
PVD 에 대한 절단	22/4089 (0.5)	21/4090 (0.5)	1.04 (0.57 - 1.89)	0.9053
경동맥 혈관재개통	31/4089 (0.8)	26/4090 (0.6)	1.18 (0.70 - 1.98)	0.5399
관상동맥 혈관재개통[3]	376/4089 (9.2)	544/4090 (13.3)	0.66 (0.58 - 0.76)	<0.0001
응급 혈관재개통	41/4089 (1.0)	65/4090 (1.6)	0.62 (0.42 - 0.92)	0.0158
긴급 혈관재개통	181/4089 (4.4)	268/4090 (6.6)	0.66 (0.54 - 0.79)	<0.0001
선택적 혈관재개통	194/4089 (4.7)	278/4090 (6.8)	0.68 (0.57 - 0.82)	<0.0001
구제(salvage) 혈관재개통	0/4089 (0.0)	2/4090 (0.0)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.1563
≥ 24 시간의 입원을 요하는 심장 부정맥	188/4089 (4.6)	154/4090 (3.8)	1.21 (0.97 - 1.49)	0.0856
심장 마비	22/4089 (0.5)	42/4090 (1.0)	0.52 (0.31 - 0.86)	0.0105
돌연 심장사	61/4089 (1.5)	87/4090 (2.1)	0.69 (0.50 - 0.96)	0.0259
허혈성 뇌졸중	80/4089 (2.0)	122/4090 (3.0)	0.64 (0.49 - 0.85)	0.0020
출혈성 뇌졸중	13/4089 (0.3)	10/4090 (0.2)	1.28 (0.56 - 2.93)	0.5507
새로 발병된 2 형 당뇨병[4]	65/1695 (3.8)	63/1697 (3.7)	1.04 (0.73 - 1.47)	0.8361
새로 발병된 고혈압[5]	13/4089 (0.3)	15/4090 (0.4)	0.86 (0.41 - 1.80)	0.6847
말초 동맥 질환	156/4089 (3.8)	159/4090 (3.9)	0.97 (0.78 - 1.21)	0.7604

약어: AE = 이상반응; CHF = 울혈성 심부전; CI =신뢰 구간; CV = 심혈관;
HR = 위험비; ITT=치료 의향; MedDRA = 국제의약용어; PVD = 말초 혈관 질환.
주석: 사건을 갖는 환자의 수(n)는 각각의 치료군 내의 ITT 집단 내의 사건을 갖는 환자의 수(N)이다.
[1] 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.
[2] 환자의 제 1 무작위배정-후 명시된 평가변수 사건의 발생에 기초한다.
[3] 관상동맥 혈관재개통은 응급, 긴급, 선택적 또는 구제 혈관재개통의 복합으로서 정의되었다.
[4] 기준선에서 1 형 당뇨병 또는 2 형 당뇨병을 갖는 환자를 배제한다.
[5] 임상 평가변수 위원회에 따라, 고혈압의 새로운 발병은 프로그램적으로 결정되었다. 고혈압 사례의 새로운 발병을 식별하기 위해, 고혈압 표준화된 MedDRA 질문이 사용되어 모든 AE 및 음성으로 심사된 평가변수를 검색하였다. 심혈관 이력 페이지에서 보고된 고혈압을 가졌던 모든 환자는 배제된다.

[1305]

[1306] 도 67은 사전-명시된 계층적 평가변수 시험을 도시한다. 데이터는 심방 세동 및/또는 심방 조동과 관련된 임상 후유증을 보여주며, 이는 각각의 평가변수에 대한 상대 위험도 감소(RRR)를 강조한다. 예를 들어, 1차 복합 평가변수에 대한 RRR은 25%였으며; 핵심 2차 평가변수는 26%였고; 심혈관 사망 또는 비치명적 심근경색은 25%였으며; 치명적 또는 비치명적 심근경색은 31%였고; 긴급 또는 응급 혈관재개통은 35%였으며; 심혈관 사망은 29%였고; 불안정 협심증에 대한 입원은 32%였으며; 치명적 또는 비치명적 뇌졸중은 28%였고; 총 사망률, 비치명적 심근경색, 또는 비치명적 뇌졸중은 23%였다.

[1307] 도 68은 ITT 집단에 대해 기준선에서 ≥ 24시간의 입원을 요하는 심방 세동 및/또는 심방 조동을 가졌던 이코사펜트 에틸군과 위약군 둘 다로부터의 환자를 도시하는 포레스트 플롯이다.

[1308] 도 69a 내지 도 69c는 위약군과 이코사펜트 에틸군 사이에서의 심방 세동 및/또는 심방 조동 및 출혈 중복을 도시하는 플롯이다. 도 69a는 ITT 집단에 대해 위약군과 이코사펜트 에틸군 사이에서의 심방 세동 및/또는 심방 조동 및 출혈 중복, 뿐만 아니라 2개 군 사이에서의 위험도 차이를 도시한다. 도 69b 및 도 69c는 2차 예방 코호트 및 고위험도 1차 예방 코호트 각각에 대해 위약군과 이코사펜트 에틸군 사이에서의 심방 세동 및/또는 심방 조동 및 출혈 중복을 도시하는 플롯이다. 도 69a 내지 도 69c에 실증된 바와 같이, 위약을 넘어서 발생한 추가 사건은 낮은 속도로 발생하였다. 데이터는 모든 출혈 사건(예를 들어, TEAE 및 출혈성 뇌졸중) 및 양성으로 심사된 심방 세동 및/또는 심방 조동 평가변수를 포함한다.

[1309] 사후 분석은 표 63에 제시된 바와 같이 1차 위험도 및 핵심 2차 위험도 복합 평가변수에서 수행되었다. 표 63은 ITT 집단에 대해 각각의 평가변수에 대한 심방 세동 및/또는 심방 조동과 출혈 위험도의 영향을 보여준다.

표 63. ITT 집단에 대해 각각의 평가변수에 대한 심방 세동 및/또는 심방 조동과 출혈 위험도의 영향.

1 차+위험도 및 핵심 2 차+위험도 복합 평가변수의 사후 분석의 요약						
					속도/1000 pt yrs	
평가변수	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	HR (95% CI)	P-값	이코사펜트 에틸	위약
1 차 + 심방 세동/심방 조동	785 (19.2%)	946 (23.1%)	0.803 (0.731, 0.883)	<0.0001	49.0	60.7
핵심 2 차 + 심방 세동/심방 조동	552 (13.5%)	660 (16.1%)	0.818 (0.731, 0.916)	0.0005	33.1	40.3
1 차 + 중증 출혈	775 (19.0%)	950 (23.2%)	0.785 (0.714, 0.863)	<0.0001	48.2	61.0
핵심 2 차 + 중증 출혈	539 (13.2%)	664 (16.2%)	0.789 (0.704, 0.884)	<0.0001	32.1	40.6
1 차 + 심방 세동/심방 조동 + 중증 출혈	850 (20.8%)	992 (24.3%)	0.830 (0.757, 0.910)	<0.0001	53.5	64.2
핵심 2 차 + 심방 세동/심방 조동 + 중증 출혈	625 (15.3%)	715 (17.5%)	0.855 (0.768, 0.952)	0.0042	37.8	44.1
심방 세동/심방 조동 + MI + 뇌졸중 + 심장 마비, 심박 정지+돌연 심장사	491 (12.0%)	609 (14.9%)	0.789 (0.701, 0.889)	<0.0001	29.4	37.2
주석: 중증 출혈을 제외한 표에 제시된 모든 구성요소는 CEC 에 의해 심사된다. 주석: 사건을 갖는 대상자의 수(n)는 각각의 치료군 내의 ITT 집단 내의 사건을 갖는 대상자의 수(N)이다. 1000 명의 환자 년당 비율(pt-yrs)은 1000 x n/pt-yrs 위험도에 있는 대상자이다. 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.						

[1310]

[1311] 본 연구의 심사된 평가변수 중 하나는 표 64에 제시된 기준선 특징을 갖는 환자에서 24시간 초과의 입원이 필요로 한 심방 세동을 포함하였다. 임상 시험은, 뇌졸중, 심근경색, 심장 마비, 및 심장 돌연사가 기준선에서 심방 세동의 이력을 갖는 대상자에서 일관된 결과로 감소되었음을 보여주었다. 도 70a 및 도 70b는 ITT 집단에 대한 치료 아암에 의한, 24시간 초과의 입원을 요하는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 평가변수 대 시간으로부터의 카플란-마이어 곡선이며, 이는 위약 대조군과 비교하여, 기준선에서 심방 세동의 이력을 갖는 환자에서 심혈관 리스크가 감소되었다는 발견을 확증한다. 이러한 데이터는 0.0037의 유의한 p 값 및 1.5000의 HR을 제공한다 (1.138, 1.976).

표 64. ≥24 시간의 입원을 요하는 심방 세동에 대한 심사된 평가변수를 보여주는 데이터

	이코사펜트 에틸 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	P-값
심방 세동/조동 AE 중증 심방 세동/심방 조동 AE	236 5.8) 22 (0.5)	183 (4.5) 20 (0.5)	0.008 0.76
≥24 시간의 입원을 요하는 양성으로 심사된 심방 세동/심방 조동	127 (3.1)	84 (2.1)	0.004

[1312]

[1313] 표 65는 ITT 집단에 대한 단계별 선택에 의해 유의한 기준선 공변량을 식별하기 위해 심방 세동 및/또는 심방 조동의 양성으로 심사된 평가변수의 다변량 콕스 회귀를 보여준다. 표 66은 심방 세동 및/또는 심방 조동 TEAE에 대한 다변량 콕스 회귀(평가변수 배제)를 보여준다. 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖거나 갖지 않는 환자에서 연관된 기준선 특징에서의 차이 중 일부는 유의하였으나; 이러한 차이는 시험의 전반적인 결론에 영향을 미치지 않았다.

표 65. 심방 세동 및/또는 심방 조동의 양성으로 심사된 평가변수의 다변량 콕스 회귀

	단계식 선택된 공변량		
	공변량[1]	유의성 P-값[2]	HR (95% CI) (이코사펜트 에틸/위약)
지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화됨	기준선에서의 연령(세) (<65, ≥65) 2*표준 편차에 의한 기준선에서의 hsCRP (≤1.27, >1.27) 전체(모든 선택된 공변량과 함께)	<0.0001 0.0011	1.516 (1.151, 1.997) 1.505 (1.143, 1.983) 1.520 (1.154, 2.003)
비-계층화됨	기준선에서의 연령(세) (<65, ≥65) 인종 (백인, 유색 인종) 2*표준 편차에 의한 기준선에서의 hsCRP (≤1.27, >1.27) 미국인 대 비-미국인 전체(모든 선택된 공변량과 함께)	<0.0001 0.0404 0.0013 0.0084	1.518 (1.152, 1.999) 1.503 (1.141, 1.980) 1.507 (1.144, 1.985) 1.505 (1.143, 1.983) 1.526 (1.158, 2.010)

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; hsCRP = 고-민감도 C-사건성 단백질; HR = 위험비; ITT = 치료 의향; std = 표준; US = 미국; yr = 세.
고려되는 기준선 변수: 연령, 성별, 인종, 심혈관 사건 계층, 트리글리세라이드(150, 150-200, >200), 중앙값에 의한 트리글리세라이드(<216, >216), LDL-C(<70, >70), 평균에 의한 LDL-C(<76.21, >76.21), 2*표준 편차에 의한 hs-CRP(<1.27, >1.27), 에제티미베 사용, 장소(서구, 동유럽, 아시아 태평양), 서구 지역 대 다른 지역, US 대 비-US, 기준선 스타틴 강도.
[1] 공변량은 인자로서 치료 및 공변량으로서 식별된 유의한 기준선 변량을 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터의 것이다.
[2] 공변량의 유의성에 대한 P-값은 모델에 진입하고 남는 공변량에 대해 각각 0.05 및 0.1 의 p-값을 갖는 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 단계식 선택 과정에 따른 최종 모델로부터의 것이다.

[1314]

표 66. 심방 세동 및/또는 심방 조동 TEAE 에 대한 다변량 콕스 회귀

	단계식 선택된 공변량		
	공변량[1]	유의성 P-값[2]	HR (95% CI) (이코사펜트 에틸/위약)
지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화됨	기준선에서의 연령(세) (<65, ≥65) 성별 인종 (백인, 유색 인종) 전체(모든 선택된 공변량과 함께)	<0.0001 0.0231 0.0073	1.295 (1.068, 1.571) 1.281 (1.056, 1.553) 1.284 (1.058, 1.557) 1.292 (1.065, 1.567)
비-계층화됨	기준선에서의 연령(세) (<65, ≥65) 성별 인종 (백인, 유색 인종) CV 위험도 계층 지역 (서구, 기타) 전체(모든 선택된 공변량과 함께)	<0.0001 0.0051 0.0002 0.0466 <0.0001	1.296 (1.069, 1.573) 1.281 (1.056, 1.554) 1.285 (1.059, 1.558) 1.283 (1.058, 1.556) 1.284 (1.059, 1.558) 1.293 (1.066, 1.569)

약어: CI =신뢰 구간; CV = 심혈관; HR =위험비; ITT= 치료 의향; TEAE =투여 후 발생 이상반응; yr = 년.
고려되는 기준선 변수: 연령, 성별, 인종, 심혈관 사건 계층, 트리글리세라이드(150, 150-200, >200), 중앙값에 의한 트리글리세라이드(<216, >216), LDL-C(<70, >70), 평균에 의한 LDL-C(<76.21, >76.21), 2*표준 편차에 의한 hs-CRP(<1.27, >1.27), 에제티미베 사용, 장소(서구, 동유럽, 아시아 태평양), 서구 지역 대 다른 지역, US 대 비-US, 기준선 스타틴 강도.
[1] 공변량은 인자로서 치료 및 공변량으로서 식별된 유의한 기준선 변량을 갖는 콕스 비례 위험 모델로부터의 것이다.
[2] 공변량의 유의성에 대한 P-값은 모델에 진입하고 남는 공변량에 대해 각각 0.05 및 0.1 의 p-값을 갖는 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 단계식 선택 과정에 따른 최종 모델로부터의 것이다.

[1315]

[1316] 표 67은 ITT 집단에 대한 6개월 간격에 의한 심방 세동 및/또는 심방 조동의 제1 발생까지의 시간을 보여준다. 6개월 발생빈도는 각각의 치료군에서 0.3%였고, 시간 경과에 따른 누적 발생빈도는 2% 미만으로 남아 있었다.

표 67. ITT 집단에 대한 6 개월 간격에 의한 심방 세동 및/또는 심방 조동의 제 1발생까지의 시간

	누적 발생률[1], %(SE)		
시간 (일)	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	이코사펜트 에틸-위약 위험도 차이 % (95% CI)
0.5 년째 (제 180 일)	0.3 (0.08)	0.3 (0.08)	-0.00 (-0.23, 0.23)
1 년째 (제 360 일)	0.6 (0.12)	0.4 (0.10)	0.20 (-0.12, 0.51)
1.5 년째 (제 540 일)	1.1 (0.16)	0.6 (0.12)	0.51 (0.11, 0.91)
2 년째 (제 720 일)	1.4 (0.19)	0.8 (0.15)	0.59 (0.12, 1.06)
2.5 년째 (제 900 일)	1.9 (0.22)	1.1 (0.17)	0.78 (0.24, 1.32)
3 년째 (제 1080 일)	2.3 (0.24)	1.4 (0.20)	0.83 (0.22, 1.44)
3.5 년째 (제 1260 일)	2.6 (0.26)	1.4 (0.20)	1.17 (0.52, 1.81)
4 년째 (제 1440 일)	2.9 (0.28)	1.7 (0.22)	1.23 (0.53, 1.93)
4.5 년째 (제 1620 일)	3.1 (0.29)	2.1 (0.25)	1.00 (0.25, 1.74)
5 년째 (제 1800 일)	3.4 (0.31)	2.4 (0.27)	1.08 (0.27, 1.89)
5.5 년째 (제 1980 일)	3.7 (0.35)	2.7 (0.31)	1.00 (0.09, 1.92)
6 년째 (제 2160 일)	5.4 (1.03)	3.3 (0.56)	2.07 (-0.23, 4.37)
주석: SE =표준 오차 [1] 누적 발생률은 카플란-마이어 분석에 기초하여 추정되었다.			

[1317]

[1318] 도 71은 응급 심방 세동 및/또는 심방 조동에 의한 평가변수를 도시한다. 평가변수는 시험중인 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖거나 갖지 않는 환자에 의한 것이다. 도 71에 도시된 바와 같이, 응급 심방 세동 및/또는 심방 조동은 1차 및 핵심 2차 복합 분석을 실질적으로 변경시키지 않았다. 도 72는 또한 시험중인 심방 세동 및/또는 심방 조동에 의한 평가변수를 도시하고, 유사하게는 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동을 가졌는지의 여부에 관계없이, 환자가 1차 복합 평가변수, 2차 복합 평가변수의 발생빈도, 뿐만 아니라 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 불안정 협심증의 개별 심혈관 위험도의 저하를 나타내었음을 제시한다.

[1319] 도 73은 ITT 집단으로부터 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는 환자에 대한 평가변수의 요약을 도시한다. 도 73에 도시된 바와 같이, 심방 세동/조동의 이력은 또한, 1차 및 핵심 2차 복합 분석 또는 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 혈관재개통, 및 불안정 협심증의 개별 위험도 감소 중 어느 것도 실질적으로 변경시키지 않았다.

[1320] 표 68a 내지 표 68b는 이코사펜트 에틸 군 및 위약 군에서 환자에 대한 위험도의 출혈 발생률을 보여준다. 데이터는, 환자 집단에서 위험도의 증가된 우세도(prevalence)가 존재하지만 이러한 위험도는 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖지 않는 환자와 비교하여 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖는 환자에 대해 유사함을 나타낸다. 응급 심방 세동 및/또는 심방 조동과 관련된 대부분의 출혈 사건은 응급 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이전 이력에 관계없이 비-중증 출혈을 수반하였다. 표 68A는 기준선 또는 포스트-기준선 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖는 환자에서의 출혈 TEAE(출혈성 뇌졸중을 포함함)를 보여주고, 표 68B는 기준선 또는 포스트-기준선 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖지 않는 환자에서의 출혈 TEAE(출혈성 뇌졸중을 포함함)를 보여준다.

표 68A. 이코사펜트 에틸 군 및 위약 군에서 환자에 대한 위험도의 출혈 발생률

	이코사펜트 에틸 (N=449)	위약 (N=443)	p-값[2]
출혈 관련 장애[1]	113 (25.2%)	77 (17.4%)	0.0054
위장관 출혈	25 (5.6%)	31 (7.0%)	0.4095
중추신경계 출혈	5 (1.1%	5 (1.1%)	1.0000
출혈성 뇌졸중	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0.6242
기타 출혈	91 (20.3%)	49 (11.1%)	0.0002

약어: AE = 이상반응; MedDRA =국제의약용어.
[1] 출혈-관련 장애는 "위장 출혈", "중추신경계 출혈 및 뇌혈관 병태", 및 "출혈 기간(검사실 기간을 배제함)"의 표준화된 MedDRA 질문에 의해 식별된다.
[2] 피셔 정확 검정.
기준선: 심방 세동/심방 조동 이력/AE (예비무작위배정)
포스트-기준선: ≥ 24 시간의 입원을 요하는 심방 세동 또는 심방 조동

[1321]

표 68B. 이코사펜트 에틸 군 및 위약 군에서 환자에 대한 위험도의 출혈 발생률

	이코사펜트 에틸 (N=3640)	위약 (N=3647)	p-값[2]
출혈 관련 장애[1]	381 (10.5%)	335 (9.2%)	0.0702
위장관 출혈	102 (2.8%)	85 (2.3%)	0.2086
중추신경계 출혈	15 (0.4%)	7 (0.2%)	0.0924
출혈성 뇌졸중	10 (0.3%)	9 (0.2%)	0.8234
기타 출혈	285 (7.8%)	263 (7.2%)	0.3286

약어: AE = 이상반응; MedDRA =국제의약용어.
[1] 출혈-관련 장애는 "위장 출혈", "중추신경계 출혈 및 뇌혈관 병태", 및 "출혈 기간(검사실 기간을 배제함)"의 표준화된 MedDRA 질문에 의해 식별된다.
[2] 피셔 정확 검정.
기준선: 심방 세동/심방 조동 이력/AE (예비무작위배정)
포스트-기준선: ≥ 24 시간의 입원을 요하는 심방 세동 또는 심방 조동

[1322]

[1323] 표 69 내지 표 73a 내지 표 73c는 이 연구로부터 안전성 집단으로부터의 심사된 데이터를 포함한다. 구체적으로, 표 69 내지 표 73A 내지 표 73C는 안전성 집단에 대한 임상적으로 심사된 부정맥 후유증(표 69), 치료-응급 부정맥(표 70), 치료-응급 심방 조동의 발생빈도(표 71), 및 치료-응급 심방 세동의 발생빈도(표 72)로부터의 데이터를 보여준다. 안전성 집단에 대해 기준선에서 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는 환자에서 양성으로 그리고 음성으로 심사된 심장 부정맥의 요약은 표 73A 내지 표 73C에 제공된다.

표 69. 안전성 집단에 대한 임상적으로 심사된 부정맥 후유증

사건	이코사펜트 에틸 사건 n/N (%)	위약 사건 n/N (%)	HR (95% CI)	로그-순위 p-값[1]
임의의 뇌졸중	98/4089 (2.4%)	134/4090 (3.3%)	0.72 (0.55 내지 0.93)	0.0129
일과성 허혈 발작	64/4089 (1.6%)	48/4090 (1.2%)	1.32 (0.91 내지 1.92)	0.1459
임의의 심근경색	250/4089 (6.1%)	355/4090 (8.7%)	0.69 (0.58 내지 0.81)	<0.0001
경동맥 혈관재개통	31/4089 (0.8%)	26/4090 (0.6%)	1.18 (0.70 내지 1.98)	0.5399
관상동맥 혈관재개통[2]	376/4089 (9.2%)	544/4090 (13.3%)	0.66 (0.58 내지 0.76)	<0.0001
심장 마비	22/4089 (0.5%)	42/4090 (1.0%)	0.52 (0.31 내지 0.86)	0.0105
돌연 심장사	61/4089 (1.5%)	87/4090 (2.1%)	0.69 (0.50 내지 0.96)	0.0259

[1] 로그-순위 검정 통계 및 p-값은 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된 카플란-마이어 분석으로부터 보고된다. 위험비 및 95% CI 는 공변량으로 처리된 콕스 비례 위험 모델로부터 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.
[2] 응급, 긴급, 선택적 또는 구제 혈관재개통의 복합.

[1324]

표 70. 안전성 집단에 대한 치료-응급 부정맥

	이코사펜트 에틸		위약	
대표 용어[1]	대상자의 수 (N=4089)	사건 비율	대상자의 수 (N=4089)	사건 비율
심방 세동	215	5.3%	159	3.9%
심실기외수축(ventricular extrasystole)	27	0.7%	48	1.2%
심실 빈맥	12	0.3%	24	0.6%
심실 세동	0	0.0%	6	0.1%

주석: 치료-응급 이상반응(TEAE)은 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의된다. 각각의 대상자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE 는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1 회 카운팅될 것이다. TEAE 는 AMR101 빈도의 내림차순으로 나열된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 대상자 무작위배정 수에 기초한다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않는다.
[1] 모든 이상반응은 국제 의약 용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities)(MedDRA 버전 20.1)를 사용하여 코딩된다.

[1325]

표 71. 안전성 집단에 대한 치료-응급 심방 조동의 발생빈도

	이코사펜트 에틸		위약	
대표 용어[1]	대상자의 수 (N=4089)	사건 비율	대상자의 수 (N=4089)	사건 비율
심방 조동	32	0.8%	26	0.6%
심방 조동 (중증)	1	0.0%	3	0.1%

[1326]

표 72. 안전성 집단에 대한 치료-응급 심방 세동의 발생빈도

	이코사펜트 에틸		위약	
대표 용어[1]	대상자의 수 (N=4089)	사건 비율	대상자의 수 (N=4089)	사건 비율
심방 세동	215	5.3%	159	3.9%
심방 세동 (중증)	21	0.5%	17	0.4%

[1327]

표 73A. 안전성 집단에 대해 기준선에서 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는 환자에서 양성으로 그리고 음성으로 심사된 심장 부정맥

	사건 수준		환자 수준	
범주	이코사펜트 에틸 m	위약 m	이코사펜트 에틸 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)
보고된 잠재적인 심장 부정맥[1][2]	315	292	239 (5.8)	223 (5.5)
AF 이력을 갖는 환자	102	76	72 (1.8)	52 (1.3)
AF 이력을 갖지 않는 환자	213	216	167 (4.1)	171 (4.2)
AF 로서 심사됨 (≥24 시간의 입원을 갖거나 갖지 않음)	179	134	142 (3.5)	109 (2.7)
AF 이력을 갖는 환자	63	42	47 (1.1)	30 (0.7)
AF 이력을 갖지 않는 환자	116	92	95 (2.3)	79 (1.9)
VT/VF 로서 심사됨 (≥24 시간의 입원을 갖거나 갖지 않음)	43	51	36 (0.9)	41 (1.0)
AF 이력을 갖는 환자	11	9	9 (0.2)	5 (0.1)
AF 이력을 갖지 않는 환자	32	42	27 (0.7)	36 (0.9)
서맥/심장차단으로서 심사됨(≥24 시간의 입원을 갖거나 갖지 않음)	31	44	29 (0.7)	41 (1.0)
AF 이력을 갖는 환자	7	8	7 (0.2)	8 (0.2)
AF 이력을 갖지 않는 환자	24	36	22 (0.5)	33 (0.8)
다른 빈맥으로서 심사됨 (≥24 시간의 입원을 갖거나 갖지 않음)	11	13	11 (0.3)	11 (0.3)
AF 이력을 갖는 환자	3	3	3 (0.1)	3 (0.1)
AF 이력을 갖지 않는 환자	8	10	8 (0.2)	8 (0.2)

AF = 심방 세동/심방 조동; VT/VF = 심실 빈맥/심실 세동; Hosp = 입원.
[1] 결측 유형을 갖는 ≥24 시간의 입원에 대해 심장 부정맥으로서 양성으로 심사된 2 개의 사건(이코사펜트 에틸군에서 2 개)을 포함한다.
[2] 심장 부정맥에 대해 음성으로 심사된 99 개의 사건(이코사펜트 에틸군에서 49 개 및 위약군에서 50 개)을 포함한다.
주석: n 은 각각의 치료군에 대한 각각의 범주 내 ITT 집단 내의 사건을 갖는 대상자의 수이다.
주석: m 은 각각의 치료군에 대한 각각의 범주 내 ITT 집단 내의 사건을 갖는 환자에 대한 사건의 수이다.

[1328]

표 73B. 안전성 집단에 대해 기준선에서 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는 환자에서 양성으로 그리고 음성으로 심사된 심장 부정맥

	사건 수준		환자 수준	
범주	이코사펜트 에틸 m	위약 m	이코사펜트 에틸 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)
≥24 시간의 입원에 대해 양성으로 심사된 심장 부정맥[1] [2]	239	200	188 (4.6)	154 (3.8)
AF 이력을 갖는 환자	80	52	61 (1.5)	35 (0.9)
AF 이력을 갖지 않는 환자	159	148	127 (3.1)	119 (2.9)
≥24 시간의 입원에 대해 양성으로 심사된 AF	159	104	127 (3.1)	84 (2.1)
AF 이력을 갖는 환자	59	32	46 (1.1)	24 (0.6)
AF 이력을 갖지 않는 환자	100	72	81 (2.0)	60 (1.5)
≥24 시간의 입원에 대해 양성으로 심사된 VT/VF	41	46	35 (0.9)	37 (0.9)
AF 이력을 갖는 환자	10	9	8 (0.2)	5 (0.1)
AF 이력을 갖지 않는 환자	31	37	27 (0.7)	32 (0.8)
≥24 시간의 입원에 대해 양성으로 심사된 서맥/심장차단	30	42	28 (0.7)	40 (1.0)
AF 이력을 갖는 환자	7	8	7 (0.2)	8 (0.2)
AF 이력을 갖지 않는 환자	23	34	21 (0.5)	32 (0.8)
≥24 시간의 입원에 대해 양성으로 심사된 다른 빈맥	7	8	7 (0.2)	7 (0.2)
AF 이력을 갖는 환자	3	3	3 (0.1)	3 (0.1)
AF 이력을 갖지 않는 환자	4	5	4 (0.1)	4 (0.1)

AF = 심방 세동/심방 조동; VT/VF = 심실 빈맥/심실 세동; Hosp = 입원.
[1] 결측 유형을 갖는 ≥24 시간의 입원에 대해 심장 부정맥으로서 양성으로 심사된 2 개의 사건(이코사펜트 에틸군에서 2 개)을 포함한다.
[2] 심장 부정맥에 대해 음성으로 심사된 99 개의 사건(이코사펜트 에틸군에서 49 개 및 위약군에서 50 개)을 포함한다.
주석: n 은 각각의 치료군에 대한 각각의 범주 내 ITT 집단 내의 사건을 갖는 대상자의 수이다.
주석: m 은 각각의 치료군에 대한 각각의 범주 내 ITT 집단 내의 사건을 갖는 환자에 대한 사건의 수이다.

[1329]

표 73C. 안전성 집단에 대해 기준선에서 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는 환자에서 양성으로 그리고 음성으로 심사된 심장 부정맥

	사건 수준		환자 수준	
범주	이코사펜트 에틸 m	위약 m	이코사펜트 에틸 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)
≥24 시간의 입원에 대해 음성으로 심사된 심장 부정맥[1] [2]	76	92	70 (1.7)	85 (2.1)
AF 이력을 갖는 환자	22	24	21 (0.5)	20 (0.5)
AF 이력을 갖지 않는 환자	54	68	49 (1.2)	65 (1.6)
AF 로서 심사됨 (≥24 시간의 입원을 갖지 않음)	20	30	19 (0.5)	29 (0.7)
AF 이력을 갖는 환자	4	10	4 (0.1)	9 (0.2)
AF 이력을 갖지 않는 환자	16	20	15 (0.5)	20 (0.5)
VT/VF 로서 심사됨 (≥24 시간의 입원을 갖지 않음)	2	5	2 (0.0)	5 (0.1)
AF 이력을 갖는 환자	1	0	1 (0.0)	0 (0.0)
AF 이력을 갖지 않는 환자	1	5	1 (0.0)	5 (0.1)
서맥/심장차단으로서 심사됨 (≥24 시간의 입원을 갖지 않음)	1	3	1 (0.0)	1 (0.0)
AF 이력을 갖는 환자	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
AF 이력을 갖지 않는 환자	1	2	1 (0.0)	1 (0.0)
다른 빈맥으로서 심사됨 (≥24 시간의 입원을 갖지 않음)	4	5	4 (0.1)	4 (0.1)
AF 이력을 갖는 환자	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
AF 이력을 갖지 않는 환자	4	5	4 (0.1)	4 (0.1)

AF = 심방 세동/심방 조동; VT/VF = 심실 빈맥/심실 세동; Hosp = 입원.
[1] 결측 유형을 갖는 ≥24 시간의 입원에 대해 심장 부정맥으로서 양성으로 심사된 2 개의 사건(이코사펜트 에틸군에서 2 개)을 포함한다.
[2] 심장 부정맥에 대해 음성으로 심사된 99 개의 사건(이코사펜트 에틸군에서 49 개 및 위약군에서 50 개)을 포함한다.
주석: n 은 각각의 치료군에 대한 각각의 범주 내 ITT 집단 내의 사건을 갖는 대상자의 수이다.
주석: m 은 각각의 치료군에 대한 각각의 범주 내 ITT 집단 내의 사건을 갖는 환자에 대한 사건의 수이다.

[1330]

[1331] 도 74 내지 도 76은 표 73A 내지 표 73C에 제시된 데이터를 요약하며, 고-위험도 1차 예방 코호트에 대해 심방 세동 또는 심방 조동의 기준선 이력에 의해 양성으로 심사된 심방 세동 또는 심방 조동을 보여주는 포레스트 플롯(도 74), 심방 세동 또는 심방 조동의 기준선 이력에 의해 양성으로 심사된 심방 세동 또는 심방 조동을 보여주는 포레스트 플롯(도 75), 및 ITT에 대해 기준선에 의해 24시간 초과의 입원을 요하는 심방 세동 및/또는 심방 조동을 보여주는 포레스트 플롯(도 76)을 포함한다.

[1332] 표 74는 ITT 집단에 대해 시험중인 심방 세동/심방 조동 사건을 갖는 환자에서 유형에 의한 기준선 또는 시험중 약물 사용을 보여준다. 표 75는 대상자에서 유형에 의한 기준선 또는 시험중 약물 사용이 ITT 집단에 대해 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력이었음을 보여준다.

표 74. ITT 집단에 대해 시험중인 심방 세동/심방 조동 사건을 갖는 환자에서 유형에 의한 기준선 또는 시험중 약물 사용

약물 범주	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	피셔 정확 P-값
적어도 하나의 심방 세동/심방 조동 사건을 갖는 대상자	321	248	
항응고제	276/321 (86.0%)	211/248 (85.1%)	0.8101
항응고제 없음	45/321 (14.0%)	37/248 (14.9%)	
항혈소판제	277/321 (86.3%)	209/248 (84.3%)	0.5497
하나의 항혈소판제	152/321 (47.4%)	118/248 (47.6%)	1.0000
2 개 이상의 항혈소판제	125/321 (38.9%)	91/248 (36.7%)	0.6020
항혈소판제 없음	44/321 (13.7%)	39/248 (15.7%)	
항응고제 + 항혈소판제	233/321 (72.6%)	179/248 (72.2%)	0.9249
없음 (항응고제 + 항혈소판제)	88/321 (27.4%)	69/248 (27.8%)	
항혈전제	32/321 (99.7%)	241/248 (97.2%)	0.0241
항혈전제 없음	1/321 (0.3%)	7/248 (2.8%)	
주석: 백분율은 치료군당 심방 세동/심방 조동 사건을 갖는 ITT 대상자의 수에 기초한다.			

[1333]

표 75. 대상자에서 유형에 의한 기준선 또는 시험중 약물 사용은 ITT 집단에 대해 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력이었다.

약물 범주	이코사펜트 에틸 (N=4089)	위약 (N=4090)	피셔 정확 P-값
심방 세동/심방 조동의 기준선 이력을 갖는 대상자	368	383	
항응고제	286/328 (77.7%)	298/383 (77.8%)	1.0000
항응고제 없음	82/328 (22.3%)	85/383 (22.2%)	
항혈소판제	239/328 (64.9%)	243/383 (63.4%)	0.7036
하나의 항혈소판제	157/328 (42.7%)	173/383 (45.2%)	1.5085
2 개 이상의 항혈소판제	82/328 (22.3%)	70/383 (18.3%)	0.1745
항혈소판제 없음	129/328 (35.1%)	140/383 (36.6%)	
항응고제 + 항혈소판제	163/328 (44.3%)	166/383 (43.3%)	0.8254
없음 (항응고제 + 항혈소판제)	205/328 (55.7%)	217/383 (56.7%)	
항혈전제	362/328 (98.4%)	375/383 (97.9%)	0.7891
항혈전제 없음	6/328 (1.6%)	8/383 (2.1%)	
주석: 백분율은 치료군당 심방 세동/심방 조동 사건을 갖는 ITT 대상자의 수에 기초한다.			

[1334]

[1335] 도 77 내지 도 78은 환자의 연령에 기초하여 AMR101의 투여의 위험도 및 이익 상관관계를 보여주고, 심방 세동 및 출혈에 대한 위험도가 65세 미만의 환자(도 78)와 비교하여 65세 이상의 환자(도 77)에서 더 크다는 것을 나타낸다. 그러나, 도 77 내지 도 78에 도시된 바와 같이, 심방 세동 또는 출혈 사건에서 환자의 연령 및 관련된 증가에 관계없이, 환자는 그럼에도 불구하고 심혈관 사건의 감소를 나타내었다.

[1336] 결론적으로, 이러한 연구는, 치료중인 심방 세동 또는 심방 조동을 갖는 환자 및/또는 심방 세동 또는 심방 조동의 이력을 갖는 환자에서의 뇌졸중, 심근경색, 심장 마비, 및 돌연 심장사에서 RRR과 함께 관련된 심사 사건에서 어떠한 증가도 존재하지 않았음을 보여주었다. 유사하게는 새로운 CHF 또는 새로운 CHF에 대한 입원에서 어떠한 변화도 존재하지 않았다. 심방 세동 및/또는 심방 조동 이력을 갖는 환자는 이코사펜트 에틸로 더 많은 출혈 및 양성으로-심사된 심방 세동을 경험할 수 있다. 그러나, 추세는 심방 세동 및/또는 심방 조동과 함께 또는 이것 없이 일관되었고, 대부분의 출혈 사건은 중증이 아니었다. 이력 또는 치료중의 심방 세동 및/또는 심방 조동을 갖는 것은 1차 및 핵심 2차 평가변수에서 관찰된 바와 같이 심혈관 사건에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 더욱이, 심사된 심방 세동 및/또는 심방 조동 및/또는 출혈을 1차 및 핵심 2차 분석에 포함하는 것은 연구 결론을 변경시키지 않았다. 따라서, 심방 세동 및/또는 심방 조동(및 출혈 SAE)은 임상적으로 중요한 한편, 이는 1차 평가변수 사건만큼 중대하지 않을 수 있다.

[1337] 실시예 8: REDUCE-IT 시험의 안전성 분석

[1338] 하기 실시예의 목적은 실시예 1에 기재된 바와 같이 REDUCE-IT 시험의 심층 안전성 평가를 수행하는 것이었다.

[1339] 이상반응:

[1340] TEAE에 대한 개요는 전반적으로 그리고 치료군에 의해 표 76에 제시된다. 전반적으로, AMR101 군 및 위약 군에서 각각 환자 중 81.8%(3343/4089) 및 81.3%(3326/4090)는 적어도 하나의 TEAE를 경험하였다. 표 64에 나열된 TEAE의 범주를 경험한 환자의 비율은 AMR101 군과 위약 군 사이에서 유사하였다.

표 76. 전반적인 그리고 치료군에 의한 치료-응급 이상반응의 개요(안전성 집단)

	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
적어도 1 의 TEAE 를 갖는 환자, n (%)	3343 (81.8)	3326 (81.3)	6669 (81.5)
중증 TEAE	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
시험약-관련 TEAE[1]	514 (12.6)	499 (12.2)	1013 (12.4)
중증 TEAE	1252 (30.6)	1254 (30.7)	2506 (30.6)
시험약-관련 중증 TEAE[1]	8 (0.2)	5 (0.1)	13 (0.2)
시험약의 철회를 이끄는 TEAE[2]	321 (7.9)	335 (8.2)	656 (8.0)
시험약의 철회를 이끄는 시험약-관련 TEAE[1,2]	139 (3.4)	164 (4.0)	303 (3.7)
시험약의 철회를 이끄는 중증 TEAE[2]	88 (2.2)	88 (2.2)	176 (2.2)
사망을 야기하는 중증 TEAE	94 (2.3)	102 (2.5)	196 (2.4)
시험약의 철회를 이끄는 시험약-관련 중증 TEAE[1,2]	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)

약어: ODIS = 시험약 배제; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE 는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다.
백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다.
임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않았다.
1 시험약-관련 TEAE 는 관련이 있거나, 아마도 관련이 있거나, 관련이 있을 수 있는 것으로 특징화된 것을 포함한다.
2 시험약의 철회는 30 일 이상 동안 연구에서 ODIS 에 있었고, 시험약을 재시작한 환자는 배제한다.

[1341]

[1342] 최다 빈도의 TEAE

[1343] 전반적으로, AMR101 군 및 위약 군에서 각각 환자 중 81.8%(3343/4089) 및 81.3%(3326/4090)는 적어도 하나의 TEAE를 경험하였으며, TEAE의 가장 보편적인 부류는 감염 및 침입(infestation)이었다(각각 44.6%[1822/4089] 및 43.4%[1774/4090]).

[1344] 감염 및 침입에 더하여, AMR101 군에서 TEAE의 가장 보편적인 부류는 위약 군에서의 상응하는 발생빈도와 함께,

[1345] · 근골격 및 결합 조직 장애(각각 35.9%[1466/4089] 및 34.4%[1406/4090])

[1346] · 위장(GI) 장애(각각 33.0%[1350/4089] 및 35.1%[1437/4090])

[1347] · 일반 장애 및 투여 부위 병태(각각 25.2%[1030/4089] 및 23.9%[979/4090])

[1348] · 신경계 장애(각각 24.6%[1004/4089] 및 23.8%[972/4090])였다.

[1349] GI 장애의 발생빈도는 AMR101 군보다 위약 군에서 2.1% 더 높았다.

[1350] 어느 치료군에서든 ≥3%의 발생빈도로 발생하는 TEAE의 요약은 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA SOC 및 PT에 의해 표 77에 제시된다.

[1351] 어느 치료군에서든 ≥5%로 발생하였고 군에 걸쳐 통계학적으로 상이한 가장 빈번한 개별 TEAE는

[1352] · 설사(AMR101 군 및 위약 군에서 각각 9.0%[367/4089] 및 11.1%[453/4090])

[1353] · 말초 부종(AMR101 군 및 위약 군에서 각각 6.5%[267/4089] 및 5.0%[203/4090])

[1354] · 변비(AMR101 군 및 위약 군에서 각각 5.4%[221/4089] 및 3.6%[149/4090])

[1355] · 심방 세동(AMR101 군 및 위약 군에서 각각 5.3%[215/4089] 및 3.9%[159/4090])

[1356] · 빈혈(AMR101 군 및 위약 군에서 각각 4.7%[191/4089] 및 5.8%[236/4090])

표 77: 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA 기관계 분류 및 대표 용어에 의해, 어느 치료군에서나 ≥3%의 발생빈도로 발생하는 치료-응급 이상반응

기관계 대분류 대표 용어 [1]	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
감염 및 침입	1822 (44.6)	1774 (43.4)	3596 (44.0)
비인두염	314 (7.7)	300 (7.3)	614 (7.5)
상기도 감염	312 (7.6)	320 (7.8)	632 (7.7)
기관지염	306 (7.5)	300 (7.3)	606 (7.4)
폐렴	263 (6.4)	277 (6.8)	540 (6.6)
인플루엔자	263 (6.4)	271 (6.6)	534 (6.5)
요로 감염	253 (6.2)	261 (6.4)	514 (6.3)
부비동염	169 (4.1)	166 (4.1)	335 (4.1)
근골격 및 결합 조직 장애	1466 (35.9)	1406 (34.4)	2872 (35.1)
요통	335 (8.2)	309 (7.6)	644 (7.9)
관절통	313 (7.7)	310 (7.6)	623 (7.6)
골관절염	241 (5.9)	218 (5.3)	459 (5.6)
사지 통증	235 (5.7)	241 (5.9)	476 (5.8)
근골격통	176 (4.3)	130 (3.2)	306 (3.7)
근육통	135 (3.3)	147 (3.6)	282 (3.4)
근육 경련	101 (2.5)	136 (3.3)	237 (2.9)
위장관 장애	1350 (33.0)	1437 (35.1)	2787 (34.1)
설사	367 (9.0)	453 (11.1)	820 (10.0)
변비	221 (5.4)	149 (3.6)	370 (4.5)
메스꺼움	190 (4.6)	197 (4.8)	387 (4.7)
위식도 역류 질환	124 (3.0)	118 (2.9)	242 (3.0)
일반 장애 및 투여 부위 상태	1030 (25.2)	979 (23.9)	2009 (24.6)
흉통	273 (6.7)	290 (7.1)	563 (6.9)
말초 부종	267 (6.5)	203 (5.0)	470 (5.7)
피로	228 (5.6)	196 (4.8)	424 (5.2)
비-심장 흉통	161 (3.9)	173 (4.2)	334 (4.1)
신경계 장애	1004 (24.6)	972 (23.8)	1976 (24.2)
현기증	235 (5.7)	246 (6.0)	481 (5.9)
두통	171 (4.2)	180 (4.4)	351 (4.3)
호흡기, 흉부, 종격동 장애	989 (24.2)	946 (23.1)	1935 (23.7)
호흡 곤란	254 (6.2)	240 (5.9)	494 (6.0)
기침	241 (5.9)	241 (5.9)	482 (5.9)
대사 및 영양 장애	953 (23.3)	877 (21.4)	1830 (22.4)
통풍	171 (4.2)	127 (3.1)	298 (3.6)
진성 당뇨병	169 (4.1)	173 (4.2)	342 (4.2)
2 형 진성 당뇨병	147 (3.6)	133 (3.3)	280 (3.4)

[1357]

기관계 대분류 대표 용어 [1]	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
심장 장애	910 (22.3)	855 (20.9)	1765 (21.6)
심방 세동	215 (5.3)	159 (3.9)	374 (4.6)
협심증	200 (4.9)	205 (5.0)	405 (5.0)
상해, 중독, 시술 합병증	748 (18.3)	697 (17.0)	1445 (17.7)
낙상	149 (3.6)	138 (3.4)	287 (3.5)
혈관 장애	709 (17.3)	717 (17.5)	1426 (17.4)
고혈압	320 (7.8)	344 (8.4)	664 (8.1)
안과 장애	478 (11.7)	429 (10.5)	907 (11.1)
백내장	233 (5.7)	208 (5.1)	441 (5.4)
정신과 장애	372 (9.1)	362 (8.9)	734 (9.0)
불면증	124 (3.0)	111 (2.7)	235 (2.9)
혈액 및 림프계 장애	321 (7.9)	372 (9.1)	693 (8.5)
빈혈	191 (4.7)	236 (5.8)	427 (5.2)

약어: MedDRA =국제의약용어; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE 는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 각각의 환자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE 는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1 회 카운팅되었다. TEAE 는 AMR101 빈도의 내림차순으로 나열된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않았다.
1 모든 이상반응은 MedDRA 버전 20.1 을 사용하여 코딩되었다.

[1358]

[1359] 시험약-관련 TEAE

[1360] 전반적으로, AMR101 군 및 위약 군에서 각각 환자 중 12.6%(514/4089) 및 12.2%(499/4090)는 적어도 시험약과 관련이 있을 수 있는(즉, 시험약-관련의) 것을 특징으로 한 적어도 하나의 TEAE를 경험하였으며, 시험약-관련 TEAE의 가장 보편적인 부류는 GI 장애였다(각각 7.4%[302/4089] 및 7.5%[305/4090]).

[1361] 어느 치료군에서든 ≥0.5%의 발생빈도로 발생하는 시험약-관련 TEAE의 요약은 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA SOC 및 PT에 의해 표 78에 제시된다. AMR101 군에서 개별 시험약-관련 TEAE는 낮은 발생빈도로 발생하였다. 치료군 둘 다에서 가장 빈번한 시험약-관련 TEAE는 설사였으며, 위약 군보다 AMR101 군에서 발생빈도가 더 낮았다(각각 2.7%[110/4089] 대 3.9%[161/4090]).

표 78. 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA 기관계 분류 및 대표 용어에 의해, 어느 치료군에서나 ≥0.5%의 발생빈도로 발생하는 시험약-관련 치료-응급 이상반응

기관계 대분류 대표 용어 [1]	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
적어도 1 의 시험약-관련 TEAE 를 갖는 환자	514 (12.6)	499 (12.2)	1013 (12.4)
위장관 장애	302 (7.4)	305 (7.5)	607 (7.4)
설사	110 (2.7)	161 (3.9)	271 (3.3)
트림	35 (0.9)	12 (0.3)	47 (0.6)
속이 부글거림	34 (0.8)	34 (0.8)	68 (0.8)
메스꺼움	34 (0.8)	30 (0.7)	64 (0.8)
소화불량	18 (0.4)	20 (0.5)	38 (0.5)
근골격 및 결합 조직 장애	58 (1.4)	33 (0.8)	91 (1.1)
관절통	23 (0.6)	10 (0.2)	33 (0.4)

약어: MedDRA =국제의약용어; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE 는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 각각의 환자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE 는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1 회 카운팅되었다. TEAE 는 AMR101 빈도의 내림차순으로 나열된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않았다.
시험약-관련 TEAE 는 관련이 있거나, 아마도 관련이 있거나, 관련이 있을 수 있는 것으로 특징화된 것을 포함한다.
1 모든 이상반응은 MedDRA 버전 20.1 을 사용하여 코딩되었다.

[1362]

[1363] 중증도에 의한 치료-응급 이상반응

[1364] 대부분의 TEAE는 강도면에서 경증 또는 중등도였다. 전반적으로, AMR101 군 및 위약 군에서 각각 환자 중 19.7%(805/4089) 및 20.0%(816/4090)는 적어도 하나의 중증 TEAE를 경험하였으며, 중증 TEAE의 가장 보편적인 부류는 감염 및 침입이었다(각각 5.1%[210/4089] 및 4.8%[198/4090]).

[1365] 어느 치료군에서든 ≥0.5%의 발생빈도로 발생하는 중증 TEAE의 요약은 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA SOC 및 PT에 의해 표 79에 제시된다. 치료군 둘 다에서 가장 빈번한 중증 TEAE는 폐렴이었으며, AMR101 군 및 위약 군에서 발생빈도는 유사하였다(각각 1.5%[62/4089] 및 1.5%[61/4090]).

[1366] 폐렴에 더하여, AMR101 군에서 가장 빈번한 개별 중증 TEAE는 위약 군에서의 상응하는 발생빈도와 함께,

[1367] • 골관절염(각각 0.8%[34/4089] 및 0.7%[29/4090])

[1368] • 급성 신장 손상(각각 0.7%[29/4089] 및 0.6%[24/4090])

[1369] · 흉통(각각 0.7%[29/4089] 및 0.6%[25/4090])이었다.

표 79. 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA 기관계 분류 및 대표 용어에 의해, 어느 치료군에서나 ≥0.5%의 발생빈도로 발생하는 중증 치료-응급 이상반응

기관계 대분류 대표 용어 [1]	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
적어도 1 의 중증 TEAE 를 갖는 환자	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
감염 및 침입	210 (5.1)	198 (4.8)	408 (5.0)
폐렴	62 (1.5)	61 (1.5)	123 (1.5)
패혈증	22 (0.5)	29 (0.7)	51 (0.6)
요로 감염	13 (0.3)	20 (0.5)	33 (0.4)
근골격 및 결합 조직 장애	117 (2.9)	100 (2.4)	217 (2.7)
골관절염	34 (0.8)	29 (0.7)	63 (0.8)
요통	21 (0.5)	16 (0.4)	37 (0.5)
호흡기, 흉부, 종격동 장애	104 (2.5)	102 (2.5)	206 (2.5)
급성 호흡 부전	20 (0.5)	20 (0.5)	40 (0.5)
만성 폐쇄성 폐질환	18 (0.4)	21 (0.5)	39 (0.5)
심장 장애	98 (2.4)	143 (3.5)	241 (2.9)
불안정 협심증	12 (0.3)	24 (0.6)	36 (0.4)
협심증	7 (0.2)	20 (0.5)	27 (0.3)
신경계 장애	78 (1.9)	77 (1.9)	155 (1.9)
실신	12 (0.3)	19 (0.5)	31 (0.4)
신장 및 비뇨기 장애	77 (1.9)	58 (1.4)	135 (1.7)
급성 신장 부상	29 (0.7)	24 (0.6)	53 (0.6)
일반 장애 및 투여 부위 상태	76 (1.9)	71 (1.7)	147 (1.8)
흉통	29 (0.7)	25 (0.6)	54 (0.7)

약어: MedDRA =국제의약용어; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE 는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 각각의 환자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE 는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1 회 카운팅되었다. TEAE 는 AMR101 빈도의 내림차순으로 나열된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않았다.

[1370] 1 모든 이상반응은 MedDRA 버전 20.1 을 사용하여 코딩되었다.

[1371] 특별한 관심의 이상반응

[1372] 특별한 관심의 사전-명시된 TEAE에 대한 개요는 전반적으로 그리고 치료군에 의해 표 80에 제시된다. 비정상적인 포도당 제어는 AMR101 군 내 환자 중 15.2%(621/4089) 및 위약군 내 환자 중 15.4%(630/4090)에서 발생하였다. 출혈-관련 장애는 AMR101 군 내 환자 중 11.8%(482/4089) 및 위약군 내 환자 중 9.9%(404/4090)에서 발생하였다. 간 장애는 AMR101 군 내 환자 중 5.4%(221/4089) 및 위약군 내 환자 중 4.9%(201/4090)에서 발생하였다.

표 80. 전반적인 그리고 치료군에 의한 특별한 관심의 사전-명시된 치료-응급 이상반응의 개요(안전성 집단)

	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	P-값 [4]
간 장애 [1]	221 (5.4)	201 (4.9)	0.3180
출혈-관련 장애 [2]	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
위장관 출혈	127 (3.1)	116 (2.8)	0.4747
중추신경계 출혈	20 (0.5)	12 (0.3)	0.1619
기타 출혈	376 (9.2)	312 (7.6)	0.0108
비정상적인 포도당 제어 [3]	621 (15.2)	630 (15.4)	0.8059

약어: AE = 이상반응; excl = 배제함; MedDRA =국제의약용어; SMQ = 표준화된 MedDRA 질문; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE 는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 각각의 환자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE 는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1 회 카운팅되었다.
1 간 장애는 간 장애 SMQ(MedDRA v20.0)에 의해 식별되었다.
2 출혈-관련 장애는 "위장 출혈", "중추신경계 출혈 및 뇌혈관 병태", 및 "출혈 기간(검사실 기간을 배제함)"의 표준화된 SMQ 에 의해 식별되었다.
3 포도당 대조군 AE 는 시험자 브로셔에 정의된 바와 같이 내당증 장애(impaired glucose control)의 위험도에 기초하여 식별되었다.
4 p-값은 피셔 정확 검정에 기초하였다.

[1373]

[1374] 출혈 TEAE의 요약은 표 81에 제시되어 있다. 출혈 TEAE의 통계학적으로 유의한 더 높은 발생빈도는 위약군보다 AMR101 군에서 발생하였다(각각 11.8%[482/4089] 대 9.9%[404/4090]; p=0.0055). 중증 출혈 TEAE는 위약군과 비교하여 AMR101 군에서 유의성으로의 추세였다(각각 2.7%[111/4089] 대 2.1%[85/4090]; p=0.0605).

[1375] 주목할 만하게는, 심사된 출혈성 뇌졸중의 비율은 위약 군보다 AMR101 군에서 유의하게 더 높지는 않았다.

표 81. 출혈 치료-응급 이상반응의 요약(안전성 집단)

출혈 AE 의 발생빈도	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	P-값 [1]
출혈 TEAE	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
중증 출혈 TEAE	111 (2.7)	85 (2.1)	0.0605

약어: AE = 이상반응; MedDRA =국제의약용어; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE 는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 백분율은 각각의 치료군에서 안전성 집단 내 환자 수에 기초하였다(N). 모든 AE 는 MedDRA 버전 20.1 을 사용하여 코딩되었다.
1 p-값은 피셔 정확 검정에 기초하였다.

[1376]

[1377] 환자의 사망 직전에 임상 사건이 수렴되기 때문에, 사망과 함께 개별 출혈 사건의 직접적인 인과관계가 항상 결정될 수 있는 것은 아니다. 사망 즈음에 발생한 출혈-관련 임상 사건(즉, TEAE, SAE, 또는 양성으로 심사된 평가변수)(현장 시험자, CEC 또는 의뢰자 의료 평가에 따라)은 표 82에 제시되고, AMR101 군에서 23명(0.6%)의 환자에서 그리고 위약 군에서 34명(0.8%)의 환자에서 발생하였고, 치료군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.18). 의뢰자 의료 평가는 20명(0.5%)의 환자를 AMR101 군에 그리고 23명(0.6%)의 환자를 사망에 기여하는 가능성이 있는 출혈 사건을 갖는 것으로 위약 군에 분류하였고, 치료군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.76). 의뢰자 의료 평가는 또한 3명(0.1%)의 환자를 AMR101 군에 그리고 11명(0.3%)의 환자를 사망에 기여하는 가능성이 없는 출혈 사건을 갖는 것으로 위약 군에 분류하였다(p=0.06). 이러한 57명의 사망 중 어느 것도 시험자 평가에 따른 시험약과 관련이 없었으며; 각각의 치료군에서 하나의 출혈 사건은 시험자 평가에 따라 시험약과 관련이 있을 수 있는 것으로 간주되었다.

표 82. 가능한 치명적 연관성을 갖는 출혈 사건의 요약(안전성 집단)

	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	P-값 [1]
가능한 치명적 연관성이 있는 임의의 출혈	23 (0.6)	34 (0.8)	0.18
치명적 사건에 기여하는 경향이 있는 출혈	20 (0.5)	23 (0.6)	0.76
치명적 사건에 기여하는 경향이 없는 출혈	3 (0.1)	11 (0.3)	0.06

주석: 출혈 사건과 관련될 수 있는 치명적 사건이 있는 환자의 식별은 임상 이상반응 데이터세트 및 임상 평가변수 위원회(CEC) 평가변수 데이터베이스의 철저한 검색을 통해, 뿐만 아니라 관련 데이터/소스 문서의 포괄적인 의뢰자 의학적 검토를 통해 시행되었다.

1 p-값은 피셔 정확 검정에 기초하였다.

[1378]

[1379] 특별한 관심의 TEAE로서 사전-명시되지 않더라도, 심방 세동 및 심방 조동은 또한, 실시예 7에서 상기에서 고찰된 바와 같이 사후를 잠재적인 안전성 신호로서 알아보았다. 심방 세동/조동의 TEAE 및 SAE의 요약은 이러한 심방 부정맥의 모든 입증된 포스트-무작위배정 발생의 포괄적인 편집으로 ≥24시간의 입원을 요하는 양성으로 심사된 심방 세동/조동과 함께 표 83에 제시된다. 평가변수 기준을 충족시키지 않는(즉, 평가변수로서 양성으로 심사되지 않는) 심방 세동 또는 심방 조동의 발생은 중증도 기준에 따라 TEAE 또는 SAE로서 카운팅되었다.

[1380] 임상 데이터베이스 내의 AE 데이터세트에서 보고된(즉, 평가변수로서 양성으로 심사되지 않은) 심방 세동/조동 TEAE의 발생빈도는 위약 군보다 AMR101 군에서 통계학적으로 유의하게 더 높았으며(각각 7.7%[315/4089] 대 5.9%[243/4090]; p=0.0016), 한편 안전성 데이터에서 보고된(즉, 평가변수로서 양성으로 심사되지 않고 중증도 기준을 충족시키는) 심방 세동/조동 SAE의 발생빈도는 AMR101 군과 위약 군에서 유사하였다(각각 0.6%[23/4089] 및 0.5%[22/4090]). ≥24시간의 입원을 요하는 양성으로 심사된 심방 세동/조동의 발생빈도는 또한 위약군보다 AMR101 군에서 통계학적으로 유의하게 더 높았다(각각 3.1%[127/4089] 대 2.1%[84/4090]; p=0.0037).

표 83. 심방 세동 및 심방 조동의 요약 (ITT 집단)

	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	P-값
심방 세동/조동 AE[1]	315 (7.7)	243 (5.9)	0.0016
중증 심방 세동/조동 AE[2]	23 (0.6)	22 (0.5)	0.8827
≥24 시간의 입원을 요하는 양성으로 심사된 심방 세동/조동 [3]	127 (3.1)	84 (2.1)	0.0037

약어: AE = 이상반응; ITT = 치료 의향; MedDRA =국제의약용어.

주석: 백분율은 각각의 치료군에서 ITT 집단 내 환자 수에 기초하였다(N). 모든 AE는 MedDRA 버전 20.1 을 사용하여 코딩되었다. 심방 세동/조동 AE 의 카운트 및 양성으로 심사된 심방 세동/조동 사건의 카운트는 상호 배제적이다.

1 심방 세동/조동 AE 를 포함한다. p-값은 피셔 정확 검정에 기초하였다.

2 중증도 기준을 충족시키는 심방 세동/조동 AE 의 하위세트를 포함한다. p-값은 피셔 정확 검정에 기초하였다.

3 임상 평가변수 위원회에 의해 ≥24 시간의 입원 임상 사건을 요하는 양성으로 심사된 심방 세동/조동을 포함한다. p-값은 계층화된 로그-순위 검정에 기초하였다.

[1381]

[1382] 관심 하위군에 의한 이상반응의 가장 보편적인 부류

[1383] TEAE의 가장 보편적인 부류(즉, 전체 안전성 집단에서 상위 6개 SOC)에 대한 관심 하위군(인종, 성별, 연령, BMI, 기준선 에제티미베 사용, CV 위험도 범주, 및 지리학적 지역)에 의한 TEAE의 발생빈도는 표 84에 요약된다. 모든 하위군에 걸쳐, TEAE의 전반적인 발생빈도는 아시아 태평양 지역 하위군을 제외하고는 AMR101 군과 위약 군 사이에서 유사하였으며, AMR101 군에서의 TEAE의 발생빈도는 위약 군보다 >5% 더 높았다(각각 76.9%[100/130] 대 70.5%[93/132]). 그러나, 이러한 하위군은 작았으며(무작위배정된 환자 중 3.2%), 이는 이러한 차이에 대한 결론을 도출하기에 불충분할 수 있다.

[1384] 기준선에서 에제티미베를 복용하는 환자 중에서, TEAE의 발생빈도는 하기 부류의 TEAE에 대해 위약 군보다 AMR101 군에서 더 낮았다:

[1385] · 근골격 및 결합 조직 장애(각각 41.2%[108/262] 대 47.3%[124/262])

[1386] · GI 장애(각각 37.4%[98/262] 대 46.2%[121/262])

[1387] · 일반 장애 및 투여 부위 병태(각각 26.3%[69/262] 대 34.4%[90/262])

[1388] · 신경계 장애(각각 23.7%[62/262] 대 31.3%[82/262])

[1389] · 호흡기, 흉부, 종격동 장애(각각 27.5%[72/262] 대 34.4%[90/262])

[1390] BMI ≥25 내지 <30 kg/m^2 하위군에서, TEAE의 발생빈도는 GI 장애에 대해 위약 군보다 AMR101 군에서 더 낮았다(각각 30.8%[440/1427] 대 36.1%[511/1414]). 아시아 태평양 지역 하위군에서, TEAE의 발생빈도는 신경계 장애에 대해 위약 군보다 AMR101 군에서 더 높았다(각각 20.8%[27/130] 대 15.2%[20/132]). 모든 하위군에 걸쳐, TEAE의 가장 보편적인 부류(즉, 전반적인 안전성 집단에서 상위 6개 SOC)에서 치료군 사이의 >5% 차이를 갖는 어떠한 다른 TEAE 부류도 존재하지 않았다.

표 84. 치료군에 의해, 하위군에 의한 치료-응급 이상반응의 가장 보편적인 부류(전반적으로 상위 6 개)의 발생빈도(안전성 집단)

		TEAE 의 부류, n (%)						
치료군	하위군 (N)	적어도 1 의 TEAE 를 갖는 환자	감염 및 침입	근골격 및 결합 조직 장애	GI 장애	일반 장애 및 투여 부위 상태	신경계 장애	호흡기, 흉부, 종격동 장애
인종								
AMR101	백인 (N=3691)	3019 (81.8)	1670 (45.2)	1343 (36.4)	1235 (33.5)	929 (25.2)	911 (24.7)	894 (24.2)
	유색 인종 (N=398)	324 (81.4)	152 (38.2)	123 (30.9)	115 (28.9)	101 (25.4)	93 (23.4)	95 (23.9)
위약	백인 (N=3688)	3006 (81.5)	1624 (44.0)	1282 (34.8)	1307 (35.4)	891 (24.2)	891 (24.2)	863 (23.4)
	유색 인종 (N=401)	320 (79.8)	150 (37.4)	124 (30.9)	130 (32.4)	88 (21.9)	81 (20.2)	83 (20.7)
성별								
AMR101	남성 (N=2927)	2414 (82.5)	1254 (42.8)	1029 (35.2)	905 (30.9)	734 (25.1)	683 (23.3)	717 (24.5)
	여성 (N=1162)	929 (79.9)	568 (48.9)	437 (37.6)	445 (38.3)	296 (25.5)	321 (27.6)	272 (23.4)
위약	남성 (N=2895)	2359 (81.5)	1192 (41.2)	947 (32.7)	973 (33.6)	674 (23.3)	676 (23.4)	641 (22.1)
	여성 (N=1195)	967 (80.9)	582 (48.7)	459 (38.4)	464 (38.8)	305 (25.5)	296 (24.8)	305 (25.5)
연령								
AMR101	<65 세 (N=2232)	1725 (77.3)	883 (39.6)	700 (31.4)	622 (27.9)	483 (21.6)	453 (20.3)	422 (18.9)
	≥65 세 (N=1857)	1618 (87.1)	939 (50.6)	766 (41.2)	728 (39.2)	547 (29.5)	551 (29.7)	567 (30.5)
위약	<65 세 (N=2184)	1686 (77.2)	865 (39.6)	671 (30.7)	668 (30.6)	468 (21.4)	453 (20.7)	426 (19.5)
	≥65 세 (N=1906)	1640 (86.0)	909 (47.7)	735 (38.6)	769 (40.3)	511 (26.8)	519 (27.2)	520 (27.3)
BMI								
AMR101	<25 kg/m^2 (N=320)	258 (80.6)	124 (38.8)	86 (26.9)	108 (33.8)	74 (23.1)	73 (22.8)	68 (21.3)
	≥25 내지 <30 kg/m^2 (N=1427)	1163 (81.5)	579 (40.6)	477 (33.4)	440 (30.8)	343 (24.0)	337 (23.6)	324 (22.7)
	≥30 kg/m^2 (N=2331)	1918 (82.3)	1119 (48.0)	903 (38.7)	800 (34.3)	613 (26.3)	594 (25.5)	597 (25.6)
위약	<25 kg/m^2 (N=295)	228 (77.3)	114 (38.6)	82 (27.8)	109 (36.9)	69 (23.4)	67 (22.7)	53 (18.0)
	≥25 내지 <30 kg/m^2 (N=1414)	1150 (81.3)	581 (41.1)	461 (32.6)	511 (36.1)	334 (23.6)	325 (23.0)	315 (22.3)
	≥30 kg/m^2 (N=2362)	1945 (82.3)	1077 (45.6)	861 (36.5)	817 (34.6)	574 (24.3)	579 (24.5)	577 (24.4)
기준선 에제티미베 사용								
AMR101	에제티미베 (N=262)	241 (92.0)	134 (51.1)	108 (41.2)	98 (37.4)	69 (26.3)	62 (23.7)	72 (27.5)
	에제티미베 없음 (N=3827)	3102 (81.1)	1688 (44.1)	1358 (35.5)	1252 (32.7)	961 (25.1)	942 (24.6)	917 (24.0)
위약	에제티미베 (N=262)	236 (90.1)	137 (52.3)	124 (47.3)	121 (46.2)	90 (34.4)	82 (31.3)	90 (34.4)
	에제티미베 없음 (N=3828)	3090 (80.7)	1637 (42.8)	1282 (33.5)	1316 (34.4)	889 (23.2)	890 (23.2)	856 (22.4)

공개특허 10-2022-0122616

치료군	하위군 (N)	TEAE 의 부류, n (%)						
		적어도 1 의 TEAE 를 갖는 환자	감염 및 침입	근골격 및 결합 조직 장애	GI 장애	일반 장애 및 투여 부위 상태	신경계 장애	호흡기, 흉부, 종격동 장애
CV 위험도 범주								
AMR101	위험도 범주 1 (N=2892)	2360 (81.6)	1210 (41.8)	972 (33.6)	905 (31.3)	732 (25.3)	676 (23.4)	676 (23.4)
	위험도 범주 2 (N=1197)	983 (82.1)	612 (51.1)	494 (41.3)	445 (37.2)	298 (24.9)	328 (27.4)	313 (26.1)
위약	위험도 범주 1 (N=2893)	2350 (81.2)	1193 (41.2)	936 (32.4)	968 (33.5)	713 (24.6)	634 (21.9)	659 (22.8)
	위험도 범주 2 (N=1197)	976 (81.5)	581 (48.5)	470 (39.3)	469 (39.2)	266 (22.2)	338 (28.2)	287 (24.0)
지역								
AMR101	서구화됨 (N=2906)	2631 (90.5)	1573 (54.1)	1348 (46.4)	1201 (41.3)	936 (32.2)	871 (30.0)	898 (30.9)
	동유럽 (N=1053)	612 (58.1)	217 (20.6)	NA	125 (11.9)	NA	NA	NA
	아시아 태평양 (N=130)	100 (76.9)	32 (24.6)	23 (17.7)	24 (18.5)	29 (22.3)	27 (20.8)	23 (17.7)
위약	서구화됨 (N=2905)	2619 (90.2)	1540 (53.0)	1287 (44.3)	1273 (43.8)	885 (30.5)	852 (29.3)	854 (29.4)
	동유럽 (N=1053)	614 (58.3)	205 (19.5)	NA	137 (13.0)	NA	NA	NA
	아시아 태평양 (N=132)	93 (70.5)	29 (22.0)	24 (18.2)	27 (20.5)	27 (20.5)	20 (15.2)	18 (13.6)

약어: BMI = 체질량 지수; CV = 심혈관; GI = 위장; NA = 적용 불가능함(즉, 이러한 부류의 TEAE 에 대한 TEAE[대표 용어]의 발생빈도는 3% 미만임); TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE 는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 각각의 환자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE 는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1 회 카운팅되었다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않았다.

[1392]

[1393] 사망, 기타 중증 이상반응, 및 기타 유의한 이상반응

[1394] 사망: 중증 TEAE는 AMR101 군 및 위약 군에서 유사한 발생빈도로 사망을 야기하였다(각각 2.3%[94/4089] 및 2.5%[102/4090]). 사망을 야기하는 중증 TEAE 및 사망 자체는 별개의 사건으로서 기록되어야 하였음을 주지한다.

[1395] CEC-심사 사망(CV 사망, 비-CV 사망, 원인 불명의 사망, 및 총 사망률 포함)의 요약은 표 85에 제시된다. 연구 동안 총 584/8179(7.1%)건의 CEC-심사된 사망이 존재하였다: AMR101 군에서 274/4089(6.7%)건 및 위약 군에서 310/4090(7.6%)건. 이들 중에서, 총 318/8179(3.9%)건의 CV 사망(원인 불명의 사망을 배제함): AMR101 군에서 138/4089(3.4%)건 및 위약 군에서 180/4090(4.4%)건이 존재하였고; 총 197/8179(2.4%)건의 비-CV 사망: AMR101 군에서 100/4089(2.4%)건 및 위약 군에서 97/4090(2.4%)건이 존재하였다.

표 85. CEC-심사 사망(CV 사망, 비-CV 사망, 원인 불명의 사망, 및 총 사망률 포함)의 요약(안전성 집단)

사망의 요약 [1], n (%)	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)	전체 (N=8179)
총 사망률	274 (6.7)	310 (7.6)	584 (7.1)
CV 사망(원인 불명의 사망은 배제함)	138 (3.4)	180 (4.4)	318 (3.9)
비-CV 사망	100 (2.4)	97 (2.4)	197 (2.4)
원인 불명의 사망	36 (0.9)	33 (0.8)	69 (0.8)

약어: CV = 심혈관.
주석: CV 사망(원인 불명의 사망은 배제함) 및 원인 불명의 사망은 CV 평가변수의 1 차 효능 분석을 위해 "CV 사망"과 조합되었다.

[1396]

[1397] 2018년 5월 31일(연구 종료일)을 통해 그리고 2018년 9월 6일(데이터베이스 잠금)에 평가된 기지의 활력 상태 데이터를 이용하여, 총 사망률은 AMR101 군 및 위약 군에서 각각 7.3%(298/4089) 및 8.3%(339/4090)이었다.

[1398] 기타 중증 이상반응

[1399] 어느 치료군에서든 ≥0.5%의 발생빈도로 발생하는 SAE의 요약은 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA SOC 및 PT에 의해 표 86에 제시된다. 양성으로 심사된 평가변수 사건은 안전성 데이터베이스에서 SAE로 보고되지 않았음을 주지한다. 전반적으로, AMR101 군 및 위약 군에서 각각 환자 중 30.6%(1252/4089) 및 30.7%(1254/4090)는 적어도 하나의 SAE를 경험하였으며, SAE의 가장 보편적인 부류는 감염 및 침입이었다(각각 8.1%[332/4089] 및 7.6%[309/4090]).

[1400] 감염 및 침입에 더하여, AMR101 군에서 SAE의 가장 보편적인 부류는 위약 군에서의 상응하는 발생빈도와 함께,

[1401] · 양성, 악성, 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 비용종을 포함함)(각각 5.4%[222/4089] 및 5.1%[208/4090])

[1402] · 심장 장애(각각 4.7%[192/4089] 및 5.5%[224/4090])

[1403] · GI 장애(각각 4.7%[191/4089] 및 4.3%[176/4090])

[1404] · 근골격 및 결합 조직 장애(각각 4.6%[188/4089] 및 4.0%[165/4090])

[1405] SAE 부류 및 개별 SAE의 발생빈도는 AMR101 군과 위약 군 사이에서 유사하였다. 치료군 둘 다에서 가장 빈번한 중증 SAE는 폐렴이었으며, AMR101 군 및 위약 군에서 발생빈도는 유사하였다(각각 2.6%[105/4089] 및 2.9%[118/4090]). 폐렴에 더하여, AMR101 군에서 가장 빈번한 개별 SAE는 위약 군에서의 상응하는 발생빈도와 함께,

[1406] · 골관절염(각각 2.0%[81/4089] 및 1.8%[73/4090])

[1407] · 흉통(각각 1.6%[66/4089] 및 1.6%[66/4090])

[1408] · 비-심장성 흉통(각각 1.2%[49/4089] 및 1.3%[52/4090])

[1409] · 협심증(각각 1.2%[48/4089] 및 1.2%[48/4090])

[1410] · 급성 신장 손상(각각 1.1%[47/4089] 및 0.8%[34/4090])

[1411] 어떠한 다른 개별 SAE도 AMR101 군에서 >1%의 환자에서 발생하였다. 주목할 만하게는, 중증 GI 출혈의 발생빈도는 AMR101 군과 위약 군 사이에서 유사하였는데(각각 0.6%[26/4089] 및 0.5%[20/4090]), 중증 빈혈의 발생빈도도 마찬가지였다(각각 0.5%[22/4089] 및 0.5%[20/4090]).

표 86. 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA 기관계 분류 및 대표 용어에 의해, 어느 치료군에서나 ≥0.5%의 발생빈도로 발생하는 중증 이상반응

기관계 대분류 대표 용어 [1]	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
적어도 1 의 중증 TEAE 를 갖는 환자	1252 (30.6)	1254 (30.7)	2506 (30.6)
감염 및 침입	332 (8.1)	309 (7.6)	641 (7.8)
폐렴	105 (2.6)	118 (2.9)	223 (2.7)
연조직염	36 (0.9)	28 (0.7)	64 (0.8)
패혈증	25 (0.6)	31 (0.8)	56 (0.7)
요로 감염	25 (0.6)	22 (0.5)	47 (0.6)
양성, 악성 및 상세 불명 신생물(낭종 및 비용종 포함)	222 (5.4)	208 (5.1)	430 (5.3)
전립선암	26 (0.6)	26 (0.6)	52 (0.6)
심장 장애	192 (4.7)	224 (5.5)	416 (5.1)
협심증	48 (1.2)	48 (1.2)	96 (1.2)
불안정 협심증	41 (1.0)	53 (1.3)	94 (1.1)
심방 세동	21 (0.5)	17 (0.4)	38 (0.5)
울혈성 심부전	19 (0.5)	13 (0.3)	32 (0.4)
위장관 장애	191 (4.7)	176 (4.3)	367 (4.5)
위장관 출혈	26 (0.6)	20 (0.5)	46 (0.6)
근골격 및 결합 조직 장애	188 (4.6)	165 (4.0)	353 (4.3)
골관절염	81 (2.0)	73 (1.8)	154 (1.9)
호흡기, 흉부, 종격동 장애	143 (3.5)	141 (3.4)	284 (3.5)
만성 폐쇄성 폐질환	33 (0.8)	34 (0.8)	67 (0.8)
급성 호흡 부전	19 (0.5)	18 (0.4)	37 (0.5)
폐색전	14 (0.3)	22 (0.5)	36 (0.4)
일반 장애 및 투여 부위 상태	139 (3.4)	153 (3.7)	292 (3.6)
흉통	66 (1.6)	66 (1.6)	132 (1.6)
비-심장 흉통	49 (1.2)	52 (1.3)	101 (1.2)
신장 및 비뇨기 장애	120 (2.9)	100 (2.4)	220 (2.7)
급성 신장 부상	47 (1.1)	34 (0.8)	81 (1.0)
신경계 장애	104 (2.5)	100 (2.4)	204 (2.5)
실신	28 (0.7)	31 (0.8)	59 (0.7)
혈액 및 림프계 장애	39 (1.0)	35 (0.9)	74 (0.9)
빈혈	22 (0.5)	20 (0.5)	42 (0.5)

약어: incl = 포함함; MedDRA =국제의약용어; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE 는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 각각의 환자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE 는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1 회 카운팅되었다. TEAE 는 AMR101 빈도의 내림차순으로 나열된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않았다.

[1412] 1 모든 이상반응은 MedDRA 버전 20.1 을 사용하여 코딩되었다.

[1413] 어느 치료군에서든 ≥0.1%의 발생빈도로 발생하는 중증 출혈 TEAE의 요약은 전반적으로 그리고 치료군에 의해, 범주 및 PT에 의해 표 87에 제시된다. 중증 중추신경계(CNS) 출혈 및 중증 GI 출혈의 발생빈도는 AMR101 군과 위약 군 사이에서 유사하였다.

표 87. 전반적으로 그리고 치료군에 의해, 범주 및 대표 용어에 의해, 어느 치료군에서나 >0.1%의 발생빈도로 발생하는 중증 출혈 이상반응

범주 대표 용어 [1]	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
임의의 중증 출혈 TEAE를 갖는 환자	111 (2.7)	85 (2.1)	196 (2.4)
중증 CNS 출혈을 갖는 환자	14 (0.3)	10 (0.2)	24 (0.3)
경막하 혈종	9 (0.2)	5 (0.1)	14 (0.2)
중증 GI 출혈을 갖는 환자	62 (1.5)	47 (1.1)	109 (1.3)
GI 출혈	26 (0.6)	20 (0.5)	46 (0.6)
직장 출혈	10 (0.2)	6 (0.1)	16 (0.2)
중증 기타 출혈을 갖는 환자	41 (1.0)	30 (0.7)	71 (0.9)
혈뇨	8 (0.2)	4 (0.1)	12 (0.1)
코피	7 (0.2)	4 (0.1)	11 (0.1)

약어: CNS = 중추신경계; GI = 위장; MedDRA =국제의약용어; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 각각의 환자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1회 카운팅되었다. TEAE는 AMR101 빈도의 내림차순으로 나열된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않았다.
1 모든 이상반응은 MedDRA 버전 20.1을 사용하여 코딩되었다.

[1414]

[1415] 전반적으로, AMR101 군 및 위약 군에서 각각 환자 중 0.2%(8/4089) 및 0.1%(5/4090)는 시험자에 의해 적어도 시험약과 관련이 있을 수 있는(즉, 시험약-관련의) 것을 특징으로 한 적어도 하나의 SAE를 경험하였다.

[1416] 시험약 철회를 이끄는 이상반응

[1417] 전반적으로, AMR101 군 및 위약 군에서 각각 환자 중 7.9%(321/4089) 및 8.2%(335/4090)는 시험약 철회를 야기한 적어도 하나의 TEAE를 경험하였으며, 시험약 철회를 이끄는 TEAE의 가장 보편적인 부류는 GI 장애였다(각각 3.6%[146/4089] 및 3.9%[160/4090]).

[1418] AMR101 군에서 환자 중 >0.5%에 대해 시험약 철회를 이끄는 유일한 TEAE는 설사 (1.1%[47/4089] 대 위약 군에서 1.9%[76/4090]) 및 메스꺼움(0.6%[23/4089] 대 위약군에서 0.4%[18/4090])이었다. 시험약 철회를 이끄는 모든 다른 TEAE는 어느 치료군에서든 환자 중 <0.5%에 의해 경험되었다.

[1419] 어느 치료군에서든 ≥0.1%의 발생빈도로 발생하는, 시험약 철회를 이끄는 모든 시험약-관련 TEAE의 요약은 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA SOC 및 PT에 의해 표 88에 제시된다. 전반적으로, AMR101 군 및 위약 군에서 각각 환자 중 3.4%(139/4089) 및 4.0%(164/4090)는 시험자에 의해 적어도 시험약과 관련이 있을 수 있는(즉, 시험약-관련의) 것을 특징으로 한, 시험약 철회를 이끄는 적어도 하나의 TEAE를 경험하였다. 어느 치료군에서든 환자 중 >0.5%에서 시험약 철회를 이끄는 유일한 시험약-관련 TEAE는 설사였으며, 위약 군보다 AMR101 군에서 발생빈도가 더 낮았다(각각 1.0%[41/4089] 및 1.6%[66/4090]).

표 88. 전반적으로 그리고 치료군에 의해, MedDRA 기관계 분류 및 대표 용어에 의해, 어느 치료군에서나 ≥0.1%의 발생빈도로 발생하는, 시험약 철회를 이끄는 시험약-관련 치료-응급 이상반응

기관계 대분류 대표 용어 [1]	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)	전체 (N=8179) n (%)
시험약 철회를 이끄는 적어도 1 의 시험약-관련 TEAE 를 갖는 환자	139 (3.4)	164 (4.0)	303 (3.7)
위장관 장애	97 (2.4)	121 (3.0)	218 (2.7)
설사	41 (1.0)	66 (1.6)	107 (1.3)
메스꺼움	16 (0.4)	11 (0.3)	27 (0.3)
복부 불편함	6 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.1)
속이 부글거림	6 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.1)
위식도 역류 질환	5 (0.1)	3 (0.1)	8 (0.1)
상복부 통증	4 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)
소화불량	4 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)
변비	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)
위장 장애	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)
트림	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
구토	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
복부 팽만	3 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.1)
복통	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)
비정상적인 변	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.0)
피부 및 피하 장애	16 (0.4)	15 (0.4)	31 (0.4)
발진	3 (0.1)	8 (0.2)	11 (0.1)
전신 가려움증	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
비정상적인 피부 냄새	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
가려움증	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)
근골격 및 결합 조직 장애	13 (0.3)	10 (0.2)	23 (0.3)
관절통	7 (0.2)	2 (0.0)	9 (0.1)
관절염	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
근육 경련	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.0)
면역계 장애	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)
과민반응	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)

약어: MedDRA =국제의약용어; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE 는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 각각의 환자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE 는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1 회 카운팅되었다. TEAE 는 AMR101 빈도의 내림차순으로 나열된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않았다.
시험약-관련 TEAE 는 관련이 있거나, 아마도 관련이 있거나, 관련이 있을 수 있는 것으로 특징화된 것을 포함한다.
1 모든 이상반응은 MedDRA 버전 20.1 을 사용하여 코딩되었다.

[1420]

[1421] 임상 검사실 평가

[1422] 혈액학: 출혈 및 빈혈은 이전에 오메가-3 지방산을 섭취하는 환자에 의해 보고되었다. 헤모글로빈 및 혈소판 카운트에서 평균(SD) 기준선 값 및 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화의 요약은 치료군에 의해 표 89에 제시된다. 시간 경과에 따른 헤모글로빈 및 혈소판 카운트 중앙값의 플롯은 각각 도 79 및 도 80에 제시된다.

[1423] 헤모글로빈에서 기준선으로부터의 작은 평균 변화는 AMR101 군 및 위약 군에서 각각의 포스트-기준선 시점에서 관찰되었으며, 군 사이에서 어떠한 주지할 만한 차이는 관찰되지 않았다. AMR101 군에서, -4.1 g/L의 기준선으로부터의 가장 큰 평균 변화는 9번째 방문에서 관찰되었고, 이때 단지 8명의 환자만 데이터를 갖고 있었으며; 9번째 방문을 배제하고는, 기준선으로부터의 가장 큰 평균 변화는 최종 방문에서 -1.1 g/L였다.

[1424] 혈소판 카운트에 관하여, 기준선으로부터 각각의 포스트-기준선 시점까지의 연속적인 평균 저하는 AMR101 군과 위약 군 둘 다에서 관찰되었으며, 평균 저하는 9번째 방문을 제외하고는 각각의 시점에서 위약 군보다 AMR101 군에서 약간 덜하였다. AMR101 군에서, 32.9 x 10^9/L의 기준선으로부터의 가장 큰 평균 저하는 9번째 방문에서 관찰되었고, 또한 이때 단지 8명의 환자만 이용 가능한 데이터를 갖고 있었으며; 9번째 방문을 배제하고는, 기

준선으로부터의 가장 큰 평균 저하는 8번째 방문에서 18.5 x 10^9 /L였다.

표 89. 치료군에 의해, 연구중 시간 경과에 걸쳐 헤모글로빈 및 혈소판 카운트에서 평균(SD) 기준선 값 및 기준선으로부터의 변화(안전성 집단)

파라미터 시점	AMR101 (N=4089) n	 평균 (SD)	위약 (N=4090) n	 평균 (SD)
헤모글로빈 (g/L)				
기준선 (방문 2)	4080	141.16 (14.270)	4085	141.73 (14.219)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 3	3812	0.17 (8.170)	3838	-0.61 (8.346)
방문 4	3609	0.85 (9.507)	3549	-0.55 (9.614)
방문 5	3264	1.39 (10.609)	3190	-0.74 (10.463)
방문 6	2820	0.92 (10.775)	2740	-1.97 (11.366)
방문 7	2405	0.64 (11.161)	2311	-2.69 (11.887)
방문 8	1355	-0.33 (12.309)	1274	-3.45 (12.591)
방문 9	8	-4.13 (16.522)	3	-5.67 (8.622)
마지막 방문	3960	-1.12 (12.326)	3963	-3.88 (12.727)
혈소판 카운트 (x 10^9/L)				
기준선 (방문 2)	4075	243.01 (66.094)	4075	241.51 (64.636)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 3	3780	-2.36 (42.661)	3807	-5.69 (44.001)
방문 4	3578	-4.85 (41.965)	3512	-6.62 (43.820)
방문 5	3240	-10.50 (45.440)	3164	-13.73 (45.157)
방문 6	2802	-13.68 (44.121)	2718	-17.29 (46.312)
방문 7	2390	-17.30 (45.665)	2288	-21.94 (46.669)
방문 8	1347	-18.54 (47.493)	1264	-22.21 (50.418)
방문 9	8	-32.88 (42.273)	3	-16.67 (24.214)
마지막 방문	3951	-5.52 (51.553)	3952	-10.84 (52.235)

약어: SD = 표준 편차.

[1425]

[1426] 간 기능 검사: ALT 및 AST에서 평균(SD) 기준선 값 및 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화의 요약은 치료군에 의해 표 90에 제시된다. 시간 경과에 따른 ALT 및 AST 중앙값의 플롯은 각각 도 81 및 도 82에 제시된다.

표 90. 치료군에 의해, 연구중 시간 경과에 걸쳐 AST 및 ALT 에서 평균(SD) 기준선 값 및 기준선으로부터의 변화(안전성 집단)

파라미터 시점	AMR101 (N=4089) n	 평균 (SD)	위약 (N=4090) n	 평균 (SD)
ALT (U/L)				
기준선 (방문 2)	4085	27.72 (13.730)	4088	28.64 (21.080)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 3	3853	0.39 (11.963)	3861	-1.27 (19.833)
방문 4	3665	-0.28 (13.371)	3607	-1.69 (21.558)
방문 5	3330	-1.27 (19.522)	3240	-3.37 (23.165)
방문 6	2869	-1.66 (18.890)	2775	-2.77 (22.577)
방문 7	2444	-2.80 (15.272)	2345	-4.29 (17.995)
방문 8	1368	-3.42 (15.494)	1290	-4.18 (16.217)
방문 9	8	-1.25 (10.938)	3	-8.33 (13.577)
마지막 방문	3968	-2.33 (17.416)	3970	-3.47 (24.834)
AST (U/L)				
기준선 (방문 2)	4084	24.47 (9.564)	4086	24.76 (11.641)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 3	3819	0.24 (8.895)	3809	-0.59 (11.179)
방문 4	3639	0.03 (9.940)	3574	-0.46 (13.161)
방문 5	3296	-0.83 (11.518)	3202	-1.38 (21.361)
방문 6	2842	-1.10 (13.081)	2746	-1.26 (23.793)
방문 7	2416	-1.56 (11.888)	2328	-2.16 (11.374)
방문 8	1357	-1.66 (11.164)	1278	-1.32 (15.565)
방문 9	8	0.25 (8.812)	3	-3.00 (3.606)
마지막 방문	3965	-1.25 (12.925)	3965	-1.01 (22.231)

[1427] 약어: ALT = 알라닌 아미노전이효소; AST = 아스파테이트 아미노전이효소; SD =표준 편차.

[1428] 기타 임상 화학: 알부민, 알칼리 포스파타제, 빌리루빈, BUN, 클로라이드, 크레아틴 키나제, 크레아티닌, 포도당, 칼슘, 칼륨, 단백질, 나트륨, 또는 우레이트(urate)(요산)를 포함한 기타 임상 화학 파라미터를 검토한 결과, 임의의 파라미터에서 위약으로부터의 차이 또는 AMR101 군에서 기준선으로부터의 어떠한 주지할 만한 변화를 보여주지 않았다. 9번째 방문에서 단지 11명의 환자만 이용 가능한 임상 화학 데이터를 갖고 있었음을 주지하며; 따라서 이 시점에서의 평균 변화는 현저하게 더 많은 수의 환자가 데이터를 갖고 있었던 다른 시점에서의 변화와 대등하지 않다. 주목할 만하게는, 연구 기간에 걸쳐 HbA1c에서의 어떠한 현저한 증가도 관찰되지 않았다.

[1429] 개별적인 환자 변화

[1430] 혈액학: AMR101 군에서 PCS 혈액학 값을 갖는 환자의 비율은 호중구 PCS가 >1% 높은 것을 제외하고는 위약 군보다 더 낮거나 유사하였다(각각 47.0% 대 41.4%).

[1431] 간 기능 검사: 치료-응급간 기능 검사 상승의 요약은 치료군에 의해 표 91에 제시된다. 제시된 바와 같이, AMR101 군에서의 간 기능 검사에서 치료-응급 증가를 갖는 환자의 비율은 총 빌리루빈 >ULN인 것을 제외하고는 위약 군보다 더 낮거나 유사하였다(각각 7.5% 대 2.7%). ALT 및 AST에서의 증가는 일반적으로, 총 빌리루빈에서의 증가와 관련이 없었다.

[1432] ALT 또는 AST의 피크 값 대 총 빌리루빈의 피크 값의 분포 플롯은 도 83에 제시된다. 상단의 우측 사분면(ALT 또는 AST에 대해 >3 x ULN 및 총 빌리루빈에 대해 >2 x ULN)은 잠재적으로 하이 법칙(Hy's Law)을 충족시켰거나 잠재적으로 약물-유도 간 손상 사례였던 환자를 포함한다.

[1433] ALT 또는 AST에서 3 x ULN의 증가 및 총 빌리루빈에서 2 x ULN의 증가는 각각의 치료군에서 1명의 환자에서 보고되었다. ALT 또는 AST에서 3 x ULN의 증가, 총 빌리루빈에서 2 x ULN의 증가, 및 알칼리 포스파타제에서 ≤2 x ULN의 저하는 AMR101 군에서 1명의 환자에서 보고되었다.

표 91. 치료군에 의한, 치료-응급 간 기능 검사 상승(안전성 집단)

임의의 포스트-기준선 방문에서의 통계학, n (%)	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)
ALT	3977	3978
>3 x ULN	44 (1.1)	57 (1.4)
>ULN	1308 (32.9)	1206 (30.3)
AST	3975	3975
>3 x ULN	36 (0.9)	40 (1.0)
>ULN	932 (23.4)	894 (22.5)
총 빌리루빈	3977	3978
>2 x ULN	21 (0.5)	7 (0.2)
>ULN	297 (7.5)	106 (2.7)
ALP	3977	3978
>2 x ULN	18 (0.5)	30 (0.8)
>ULN	308 (7.7)	494 (12.4)
ALT + 총 빌리루빈	3977	3978
PCS 고 >3 x ULN (ALT) 및 >2 x ULN (총 빌리루빈)[1]	1 (0.0)	1 (0.0)
AST + 총 빌리루빈	3975	3975
PCS 고 >3 x ULN (AST) 및 >2 x ULN (총 빌리루빈)[1]	1 (0.0)	1 (0.0)
ALT 및 AST	3975	3975
ALT 또는 AST >3 x ULN	61 (1.5)	71 (1.8)
ALT, AST, 및 총 빌리루빈	3975	3975
ALT 또는 AST >3 x ULN 및 총 빌리루빈 >2 x ULN[1]	1 (0.0)	1 (0.0)
ALT, AST, 총 빌리루빈, 및 ALP	3975	3975
ALT 또는 AST >3 x ULN, 총 빌리루빈 >2 x ULN, 및 ALP ≤2 x ULN[1]	1 (0.0)	0 (0.0)

약어: ALP = 알칼리성 인산가수 분해효소; ALT = 알라닌 아미노전이효소; AST = 아스파테이트 아미노전이효소; PCS = 잠재적으로 임상적으로 유의한; ULN = 정상 상한치.
주석: 잠재적인 약물-유도 간 손상은 상기 간 독성 분석을 통해 조사되었다. 백분율은 기준 검사실 검사(n)에 대한 임의의 포스트-기준선 방문(또는 최종 방문)에서 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에 무작위배정된 환자의 수에 기초하였다. 범주는 상호 배제적이지 않다.
1 치료군당 동일한 환자는 각각의 이들 열(row)에 표시된다.

[1434]

[1435] 개별적인 임상적으로 유의한 비정상: 시험자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 여겨진 치료-응급 검사실 비정상은 TEAE로서 보고되어야 했다. 모든 개별 혈액학 또는 임상 화학 TEAE는 AMR101-치료 환자 중 2.3%의 발생빈도로 발생하였다. TEAE로서 보고된 모든 개별 혈액학 비정상은 낮은(<1/%) 발생빈도로 발생하였다.

[1436] 환자 집단에서 예상되는 바와 같이, 전반적으로 가장 빈번하게 보고된 임상 화학 TEAE는 포도당 비정상이었으며, 발생빈도는 위약 군과 비교하여 AMR101 군에서 유사하거나 더 낮았고, 가장 보편적으로

[1437] · 혈당이 증가됨(각각 2.6%[105/4089] 및 2.9%[120/4090])

[1438] · 고혈당(각각 1.7%[71/4089] 및 2.3%[93/4090])

[1439] · 저혈당(각각 1.5%[60/4089] 및 1.4%[58/4090])을 포함하였다.

[1440] AMR101-치료 환자 중에서 >1%이지만 <3%의 발생빈도로 발생하는 TEAE로서 보고된 다른 임상 화학 비정상은 증가된 혈액 크레아틴 포스포키나제, 증가된 HbA1c, 및 저칼륨혈증을 포함하였다.

[1441] TEAE로서 보고된 대부분의 임상 검사실 이상은 시험자에 의해 시험약과 무관한 것으로 평가되었다. 모든 개별적인 시험약-관련 혈액학 및 임상 화학 TEAE는 AMR101 군에서 <0.2%의 발생빈도로 발생하였다.

[1442] 심전도, 활력 징후, 신체 검사, 및 안전성과 관련된 다른 관찰

[1443] 선택된 ECG 파라미터에서 평균(SD) 기준선 값 및 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화의 요약은 치료군에 의해 표 92에 제시된다. 모든 ECG는 또한 임의의 연구 시점에서 침묵 Mi의 검출을 위해 CEC에 의해 검토되었다. 침묵 MI는 AMR101 군 내 환자 중 0.7%(27/4089) 및 위약군 내 환자 중 0.7%(29/4090)에서 검출되었다(p=0.7590).

표 92. 치료군에 의해, 연구중 시간 경과에 걸쳐 선택된 ECG 파라미터에서 평균(SD) 기준선 값 및 기준선으로부터의 변화(안전성 집단)

파라미터	AMR101 (N=4089)		위약 (N=4090)	
시점	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)
심박수 (박동수/분)				
기준선 (방문 2)	4085	66.6 (10.97)	4084	66.7 (11.58)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 4	3679	1.2 (9.33)	3628	1.2 (9.41)
방문 5	3363	1.7 (10.15)	3268	1.7 (10.41)
방문 6	2892	1.6 (10.76)	2791	1.6 (10.76)
방문 7	2461	1.8 (11.36)	2357	1.5 (10.89)
방문 8	1387	1.4 (10.80)	1308	1.5 (11.49)
방문 9	7	7.6 (8.00)	3	2.0 (5.00)
마지막 방문	3825	2.1 (11.55)	3791	2.0 (11.75)
PR 간격 (msec)				
기준선 (방문 2)	3925	172.2 (30.85)	3906	173.0 (30.95)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 4	3465	-0.3 (24.37)	3404	0.0 (21.10)
방문 5	3149	0.4 (21.77)	3060	1.9 (26.41)
방문 6	2667	0.8 (25.09)	2599	0.8 (25.14)
방문 7	2246	1.4 (22.54)	2178	2.0 (25.29)
방문 8	1253	2.2 (31.33)	1200	4.5 (35.35)
방문 9	5	-21.2 (27.66)	1	-7.0 (NA)
마지막 방문	3636	1.7 (26.03)	3600	2.4 (29.88)
QTc 간격 (msec)				
기준선 (방문 2)	4085	422.4 (30.79)	4082	422.7 (32.45)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 4	3675	1.8 (27.56)	3627	3.1 (28.83)
방문 5	3364	2.8 (29.61)	3262	5.5 (29.35)
방문 6	2892	3.7 (29.96)	2788	6.1 (30.78)
방문 7	2457	5.0 (32.01)	2354	7.0 (32.34)
방문 8	1380	6.6 (32.43)	1298	8.2 (34.77)
마지막 방문	3812	5.0 (32.97)	3773	6.6 (33.90)

약어: ECG = 심전도; NA = 적용 불가능함; SD = 표준 편차.

[1444]

[1445] 연구에서 임의의 시간에서 PCS ECG 확인을 갖는 환자의 비율은 치료군에 의해 표 93에 요약된다.

표 93. 치료군에 의해 연구에서 임의의 시간에서 잠재적으로 임상적으로 유의한 ECG 를 갖는 환자의 비율(안전성 집단)

임의의 포스트-기준선 방문에서의 12-유도 ECG 결과, n (%)	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)
PR 간격 (msec)	3683	3661
<120 msec	261 (7.1)	224 (6.1)
>120 msec, 및 기준선으로부터 >20 msec 의 증가	913 (24.8)	938 (25.6)
QRS 간격 (msec)	3834	3802
>110 msec	1124 (29.3)	1034 (27.2)
QTc 간격 (msec)	3823	3785
>500 msec	208 (5.4)	245 (6.5)

약어: ECG = 심전도; PCS = 잠재적으로 임상적으로 유의한.
주석: 치료-응급 PCS 값은 명시된 기준을 충족시킨 임의의 포스트-기준선 값이었다.
백분율은 기준 ECG 검사(n)에 대한 임의의 포스트-기준선 방문(또는 최종 방문)에서 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에 무작위배정된 환자의 수에 기초하였다.

[1446]

[1447] 시험자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 여겨진 심전도 비정상은 표 94에 요약된 바와 같이 TEAE로서 보고되었

다(CV 사건으로서 양성으로 심사된 사건[또는 임상적으로 유의한 ECG 비정상]을 배제함). 제시된 바와 같이, 개별 ECG TEAE의 발생빈도는 각각의 치료군에서 낮았으며(<0.5%), AMR101 군에서의 개별 ECG TEAE의 발생빈도는 위약 군보다 더 낮거나 이와 유사하였다. 모든 ECG TEAE는 위약 군에서 1명의 환자(ECG T 파가 비정상)를 제외하고는 중증이 아니었다.

표 94. 치료군에 의한 치료-응급 이상반응으로서 보고된 ECG 비정상(안전성 집단)

대표 용어 [1]	AMR101 (N=4089) n (%)	위약 (N=4090) n (%)
심전도 QT 연장	10 (0.2)	15 (0.4)
심전도 이상	10 (0.2)	7 (0.2)
심전도 T 파 역전	7 (0.2)	6 (0.1)
심전도 T 파 이상	6 (0.1)	10 (0.2)
심전도 ST 분절 이상	6 (0.1)	4 (0.1)
심전도 ST 분절 하강	4 (0.1)	1 (0.0)
심전도 변화	3 (0.1)	2 (0.0)
심전도 ST-T 분절 이상	2 (0.0)	1 (0.0)
심근 허혈증의 ECG 징후	2 (0.0)	2 (0.0)
심전도 QRS 복합 이상	2 (0.0)	0 (0.0)
심전도 ST-T 변화	1 (0.0)	3 (0.1)
심전도 Q 파 이상	1 (0.0)	1 (0.0)
운동 심전도 이상	1 (0.0)	0 (0.0)
심전도 T 파 진폭 저하	0 (0.0)	2 (0.0)
심전도 PR 연장	0 (0.0)	1 (0.0)
심전도 T 파 정상	0 (0.0)	1 (0.0)

약어: ECG = 심전도; MedDRA =국제의약용어; TEAE = 치료-응급 이상반응.
주석: TEAE는 시험약을 분배한 일자에 또는 그 이후에 그리고 연구로부터 완료 또는 철회 후 30 일 이내에 최초로 발생하거나 중증도에서 악화하는 사건으로서 정의되었다. 각각의 환자에 대해, 동일한 대표 용어의 다수의 TEAE는 각각의 대표 용어 내에서 단지 1 회 카운팅되었다. TEAE는 AMR101 빈도의 내림차순으로 나열된다. 백분율은 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에의 환자 무작위배정 수에 기초하였다. 임상 평가변수로서 양성으로 심사되었던 사건은 포함되지 않았다.
1 모든 이상반응은 MedDRA 버전 20.1 을 사용하여 코딩되었다.

[1448]

[1449] 활력 징후: 선택된 활력 징후 파라미터에서 평균(SD) 기준선 값 및 기준선으로부터의 변화는 치료군에 의해 표 95에 요약된다.

표 95: 선택된 활력 징후 파라미터에서 기준선으로부터의 평균(SD) 변화(안전성 집단)

파라미터	AMR101 (N=4089)		위약 (N=4090)	
시점	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)
수축기 혈압 (mmHg)				
기준선 (방문 2)	4082	132.6 (15.64)	4076	132.5 (15.49)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 3	3913	-0.5 (13.99)	3904	0.9 (13.93)
방문 4	3716	-0.2 (14.82)	3660	1.3 (14.81)
방문 5	3377	0.5 (15.51)	3283	1.8 (15.87)
방문 6	2920	0.9 (16.17)	2811	2.0 (16.67)
방문 7	2485	0.8 (16.79)	2378	1.7 (16.89)
방문 8	1394	0.4 (16.77)	1320	1.8 (17.97)
방문 9	8	-5.4 (15.57)	3	-1.2 (12.89)
마지막 방문	3980	0.9 (17.11)	3981	1.5 (17.13)
이완기 혈압 (mmHg)				
기준선 (방문 2)	4082	78.1 (9.13)	4076	78.0 (9.04)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 3	3913	0.1 (8.46)	3904	0.7 (8.38)
방문 4	3716	-0.1 (8.91)	3660	0.5 (8.98)
방문 5	3377	-0.1 (9.27)	3283	0.3 (9.50)
방문 6	2920	-0.4 (9.63)	2811	0.0 (9.73)
방문 7	2485	-0.5 (9.89)	2378	-0.2 (10.26)
방문 8	1394	-1.0 (10.29)	1320	-1.0 (10.39)
방문 9	8	-2.7 (10.00)	3	2.0 (15.06)
마지막 방문	3980	-0.7 (10.11)	3981	-0.4 (10.11)
심박수 (박동수/분)				
기준선 (방문 2)	4082	68.1 (10.31)	4076	68.0 (10.55)
기준선으로부터의 하기 방문까지의 변화:				
방문 3	3912	1.2 (9.03)	3901	1.5 (8.63)
방문 4	3716	0.9 (9.23)	3661	1.4 (9.38)
방문 5	3376	1.3 (9.93)	3281	1.3 (9.82)
방문 6	2920	1.4 (10.35)	2811	1.4 (10.42)
방문 7	2485	1.5 (11.05)	2378	1.3 (10.81)
방문 8	1393	0.9 (10.96)	1320	1.4 (10.91)
방문 9	8	2.8 (11.84)	3	-3.7 (6.03)
마지막 방문	3980	1.7 (11.23)	3981	1.9 (10.98)

약어: SD = 표준 편차.

[1450]

[1451] 연구에서 임의의 시간에서 PCS 활력 징후 값을 갖는 환자의 비율은 치료군에 의해 표 96에 요약된다. 제시된 바와 같이, AMR101 군 및 위약 군에서 PCS 활력 징후 값을 갖는 환자의 비율 사이에 어떠한 유의미한 차이도 관찰되지 않았다.

표 96. 치료군에 의해 연구에서 임의의 시간에서 잠재적으로 임상적으로 유의한 활력 징후 값을 갖는 환자의 비율(안전성 집단)

임의의 포스트-기준선 방문에서의 활력 징후 값, n (%)	AMR101 (N=4089)	위약 (N=4090)
수축기 혈압	3983	3985
PCS 저 ≤90 mmHg	40 (1.0)	22 (0.6)
≥20 mmHg 의 저하	1009 (25.3)	904 (22.7)
PCS 저 ≤90 mmHg, 및 ≥20 mmHg 의 저하	27 (0.7)	19 (0.5)
PCS 고 ≥160 mmHg	715 (18.0)	784 (19.7)
≥20 mmHg 의 증가	1163 (29.2)	1192 (29.9)
PCS 고 ≥160 mmHg, 및 ≥20 mmHg 의 증가;	450 (11.3)	496 (12.4)
이완기 혈압	3983	3985
PCS 저 ≤50 mmHg	42 (1.1)	37 (0.9)
≥10 mmHg 의 저하	1569 (39.4)	1444 (36.2)
PCS 저 ≤50 mmHg, 및 ≥10 mmHg 의 저하	35 (0.9)	34 (0.9)
PCS 고 ≥100 mmHg	223 (5.6)	199 (5.0)
≥10 mmHg 의 증가	1442 (36.2)	1468 (36.8)
PCS 고 ≥100 mmHg, 및 ≥10 mmHg 의 증가	179 (4.5)	164 (4.1)
맥박	3983	3985
PCS 저 ≤50 박동수/분	293 (7.4)	284 (7.1)
≥15 박동수/분의 저하	562 (14.1)	501 (12.6)
PCS 저 ≤50 박동수/분, 및 ≥15 박동수/분의 저하	68 (1.7)	74 (1.9)
PCS 고 ≥90 박동수/분	551 (13.8)	531 (13.3)
≥15 박동수/분의 증가	1092 (27.4)	1055 (26.5)
PCS 고 ≥90 박동수/분, 및 ≥15 박동수/분의 증가	370 (9.3)	328 (8.2)

약어: PCS = 잠재적으로 임상적으로 유의한.
주석: 치료-응급 PCS 활력 징후는 명시된 기준을 충족시킨 임의의 포스트-기준선 값이었다. 백분율은 기준 활력 징후(n)에 대한 임의의 포스트-기준선 방문(또는 최종 방문)에서 안전성 집단(N) 내 각각의 치료군에 무작위배정된 환자의 수에 기초하였다.

[1452]

[1453] 치료중인 항혈전 약물에 의한 중증 출혈 사건

[1454] ITT 집단에 대한 중증 출혈 사건을 갖는 환자에서 유형에 의한 기준선 또는 치료중 항혈전 약물 사용의 요약은 표 97A 내지 표 97D에 제공된다.

표 97A: 치료중 항혈전 약물에 의한 중증 출혈 사건을 갖는 환자의 요약(ITT 집단)

	출혈을 갖는 / 출혈 위험에 있는 환자 (%)		
항혈전제 요법 (치료중)	이코사펜트 에틸 n/N (%)	위약 n/N (%)	피셔 정확 P 값
모든 무작위배정된 환자	111/4089 (2.7)	85/4090 (2.1)	0.0605
항혈전제 없음	1/449 (0.2)	1/455 (0.2)	1.0000
항혈전제	110/3640 (3.0)	84/3635 (2.3)	0.0686
항혈소판제	96/3407 (2.8)	72/3417 (2.1)	0.0610
하나의 항혈소판제	41/2166 (1.9)	32/2098 (1.5)	0.4088
2 개 이상의 항혈소판제	55/1241 (4.4)	40/1319 (3.0)	0.0749
아스피린	62/2832 (2.2)	38/2800 (1.4)	0.0201
아스피린 단독 (단독요법으로서의 아스피린)	19/1699 (1.1)	13/1631 (0.8)	0.3780
클로피도그렐	34/951 (3.6)	16/971 (1.6)	0.0094
클로피도그렐 단독 (난독 요법으로서의 클로피도그렐)	3/103 (2.9)	0/91 (0.0)	0.2490
항응고제	63/989 (6.4)	58/1009 (5.7)	0.5748
와파린	23/345 (6.7)	18/339 (5.3)	0.5205
와파린 단독 (단독 요법으로서의 와파린)	8/143 (5.6)	5/140 (3.6)	0.5722
단일 항혈소판제 + 항응고제	20/401 (5.0)	19/396 (4.8)	1.0000
2 개 이상의 항혈소판제 + 항응고제	29/355 (8.2)	27/395 (6.8)	0.4910

주석: n 은 출혈이라는 치료 응급 이상반응을 갖는 환자의 수이고; N 은 각각의 약물 범주 내의 대상자의 총 수이다.

[1455]

표 97B: 기준선 항혈전 약물에 의한 중증 출혈 사건을 갖는 환자의 요약(ITT 집단)

	출혈을 갖는 / 출혈 위험에 있는 환자 (%)		
항혈전제 요법 (기준선에서)	이코사펜트 에틸 n/N (%)	위약 n/N (%)	피셔 정확 P 값
모든 무작위배정된 환자	111/4089 (2.7)	85/4090 (2.1)	0.0605
항혈전제 없음	8/584 (1.4)	6/601 (1.0)	0.6004
항혈전제	103/3505 (2.9)	79/3489 (2.3)	0.0840
항혈소판제	89/3257 (2.7)	62/3236 (1.9)	0.0321
하나의 항혈소판제	58/2416 (2.4)	43/2408 (1.8)	0.1589
2 개 이상의 항혈소판제	31/841 (3.7)	19/828 (2.3)	0.1139
아스피린	83/3095 (2.7)	57/3084 (1.8)	0.0323
아스피린 단독 (단독요법으로서의 아스피린)	44/2174 (2.0)	34/2168 (1.6)	0.3038
클로피도그렐	35/847 (4.1)	17/817 (2.1)	0.0167
클로피도그렐 단독 (난독 요법으로서의 클로피도그렐)	6/134 (4.5)	0/119 (0.0)	0.0310
항응고제	27/385 (7.0)	27/390 (6.9)	1.0000
와파린	24/327 (7.3)	25/332 (7.5)	1.0000
와파린 단독 (단독 요법으로서의 와파린)	13/217 (6.0)	15/220 (6.8)	0.8456
단일 항혈소판제 + 항응고제	8/114 (7.0)	8/123 (6.5)	1.0000
2 개 이상의 항혈소판제 + 항응고제	5/23 (21.7)	2/14 (14.3)	0.6869

주석: n 은 출혈이라는 치료 응급 이상반응을 갖는 환자의 수이고; N 은 각각의 약물 범주 내의 대상자의 총 수이다.

[1456]

표 97C. 치료중 항혈전 약물에 의한 임의의 출혈 사건을 갖는 환자의 요약(ITT 집단)

	출혈을 갖는 / 출혈 위험에 있는 환자 (%)		
항혈전제 요법 (치료중)	이코사펜트 에틸 n/N (%)	위약 n/N (%)	피셔 정확 P 값
모든 무작위배정된 환자	482/4089 (11.8)	404/4090 (9.9)	0.0055
항혈전제 없음	22/449 (4.9)	22/455 (4.8)	1.0000
항혈전제	460/3640 (12.6)	382/3635 (10.5)	0.0048
항혈소판제	415/3407 (12.2)	349/3417 (10.2)	0.0101
하나의 항혈소판제	216/2166 (10.0)	174/2098 (8.3)	0.0628
2 개 이상의 항혈소판제	199/1241 (16.0)	175/1319 (13.3)	0.0501
아스피린	290/2832 (10.2)	219/2800 (7.8)	0.0016
아스피린 단독 (단독요법으로서의 아스피린)	125/1699 (7.4)	93/1631 (5.7)	0.0584
클로피도그렐	124/951 (13.0)	91/971 (9.4)	0.0113
클로피도그렐 단독 (난독 요법으로서의 클로피도그렐)	7/103 (6.8)	6/91 (6.6)	1.0000
항응고제	230/989 (23.3)	195/1009 (19.3)	0.0331
와파린	70/345 (20.3)	50/339 (14.7)	0.0701
와파린 단독 (단독 요법으로서의 와파린)	26/143 (18.2)	16/140 (11.4)	0.1327
단일 항혈소판제 + 항응고제	89/401 (22.2)	76/396 (19.2)	0.3362
2 개 이상의 항혈소판제 + 항응고제	96/355 (27.0)	86/395 (21.8)	0.1050

주석: n 은 출혈이라는 치료 응급 이상반응을 갖는 환자의 수이고; N 은 각각의 약물 범주 내의 대상자의 총 수이다.

[1457]

표 97D. 기준선 항혈전 약물에 의한 임의의 출혈 사건을 갖는 환자의 요약(ITT 집단)

	출혈을 갖는 / 출혈 위험에 있는 환자 (%)		
항혈전제 요법 (기준선에서)	이코사펜트 에틸 n/N (%)	위약 n/N (%)	피셔 정확 P 값
모든 무작위배정된 환자	482/4089 (11.8)	404/4090 (9.9)	0.0055
항혈전제 없음	45/584 (7.7)	42/601 (7.0)	0.6572
항혈전제	437/3505 (12.5)	362/3489 (10.4)	0.0061
항혈소판제	389/3257 (11.9)	321/3236 (9.9)	0.0097
하나의 항혈소판제	269/2416 (11.1)	234/2408 (9.7)	0.1094
2 개 이상의 항혈소판제	120/841 (14.3)	87/828 (10.5)	0.0213
아스피린	369/3095 (11.9)	302/3084 (9.8)	0.0078
아스피린 단독 (단독요법으로서의 아스피린)	228/2174 (10.5)	201/2168 (9.3)	0.1862
클로피도그렐	122/847 (14.4)	80/817 (9.8)	0.0043
클로피도그렐 단독 (난독 요법으로서의 클로피도그렐)	15/134 (11.2)	11/119 (9.2)	0.6812
항응고제	81/385 (21.0)	64/390 (16.4)	0.1172
와파린	69/327 (21.1)	57/332 (17.2)	0.2345
와파린 단독 (단독 요법으로서의 와파린)	42/217 (19.4)	38/220 (17.3)	0.6215
단일 항혈소판제 + 항응고제	26/114 (22.8)	21/123 (17.1)	0.3283
2 개 이상의 항혈소판제 + 항응고제	7/23 (30.4)	2/14 (14.3)	0.4339

주석: n 은 출혈이라는 치료 응급 이상반응을 갖는 환자의 수이고; N 은 각각의 약물 범주 내의 대상자의 총 수이다.

[1458]

[1459] 결론

[1460] AMR101을 이용한 치료는 일반적으로 위약과 비교하여 내약성이 좋았다. 모든 하위군에 걸쳐, TEAE의 전반적인 발생빈도는 일반적으로 AMR101 군과 위약 군 사이에서 유사하였다.

[1461] 전반적으로, AMR101 군 및 위약 군에서 각각 환자 중 81.8%(3343/4089) 및 81.3%(3326/4090)는 적어도 하나의 TEAE를 경험하였다. 임의의 SAE(30.6% 대 30.7%), 중증 TEAE(19.7% 대 20.0%), 시험약 관련 TEAE(12.6% 대 12.2%), 시험약-관련 SAE(0.2% 대 0.1%), 시험약 철회를 이끄는 TEAE(7.9% 대 8.2%), 시험약 철회를 이끄는 SAE(2.2% 대 2.2%), 또는 사망을 야기하는 SAE(2.3% 대 2.5%)를 경험한 환자의 비율은 각각 AMR101 군과 위약 군 사이에서 유사하였다.

[1462] 치료군 둘 다에서 가장 빈번한 개별 TEAE는 설사였으며, 위약 군보다 AMR101 군에서 발생빈도가 더 낮았다(각각 9.0%[367/4089] 대 11.1%[453/4090]). AMR101 군에서 개별 시험약-관련 TEAE는 낮은 발생빈도로 발생하였으며, 가장 빈번한 것은 설사였고(2.7% [l 10/4089]); 설사는 위약 군보다 미미하게 더 높은 발생빈도를 갖는 시험약-관련 TEAE로서 보고되었다(3.9%[161/4090]). 대부분의 TEAE는 강도가 경증 또는 중등도였으며, AMR101 군 및 위약 군에서 중증 TEAE의 발생빈도는 유사하였다(각각 19.7%[805/4089] 및 20.0%[816/4090]).

[1463] 말초 부종 TEAE의 발생빈도는 위약군보다 AMR101 군에서 더 높았다(각각 6.5%[267/4089] 대 5.0%[203/4090]). 심부전은 말초 부종과 관련이 있을 수 있지만, 새로운 응급 CHF 사건(0.95의 HR[95% CI: 0.77 내지 1.17]) 또는 입원을 요하는 새로운 응급 CHF 사건(0.97의 HR[95% CI: 0.77 내지 1.22])의 3차 평가변수에 대해 AMR101 군과 위약 군 사이에 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다.

[1464] 출혈 사건의 통계학적으로 유의한 더 높은 발생빈도는 위약군보다 AMR101 군에서 발생하였다(각각 11.8%[482/4089] 대 9.9%[404/4090]; p=0.0055). 중증 출혈 사건은 위약군과 비교하여 AMR101 군에서 유의성으로의 추세였으며(각각 2.7%[111/4089] 대 2.1%[85/4090]; p=0.0605), 한편, 심사된 출혈성 뇌졸중의 비율은 위약 군보다 AMR101 군에서 유의하게 더 높지는 않았다. 중증 GI 출혈, 중증 CNS 출혈, 및 중증 빈혈의 발생빈도는 AMR101 군과 위약 군 사이에서 전반적으로 낮고 유사하였다. 치료군 둘 다에서 가장 빈번한 SAE는 폐렴이었으며, AMR101 군 내 환자 중 2.6%(105/4089) 및 위약군 내 환자 중 2.9%(118/4090)에서 발생하였다.

[1465] ≥24시간의 입원을 요하는 심방 세동 또는 심방 조동은 CEC에 의해 심사된 평가변수였으며; 평가변수 기준을 충족시키지 않는(즉, 평가변수로서 양성으로 심사되지 않는) 심방 세동 또는 심방 조동의 발생은 TEAE 또는 SAE로

서 카운팅되었다. 양성으로 심사된 심방 세동/조동 평가변수의 발생빈도는 또한 위약군보다 AMR101 군에서 유의하게 더 높았다(각각 3.1% 대 2.1%; p=0.0037). 임상 데이터베이스 내의 AE 데이터세트에서 보고된(즉, 평가변수로서 양성으로 심사되지 않은) 심방 세동/조동 TEAE의 발생빈도는 또한 위약 군보다 AMR101 군에서 유의하게 더 높았으며(각각 7.7% 대 5.9%; p=0.0016), 안전성 데이터에서 보고된(즉, 평가변수로서 양성으로 심사되지 않고 중증도 기준을 충족시키는) 심방 세동/조동 SAE의 발생빈도는 AMR101 군과 위약 군에서 유사하였다(각각 0.6% 대 0.5%; p=0.8827). 뇌졸중, 심근경색, 심장 마비, 및 돌연 심장사는 심방 세동 또는 심방 조동과 관련이 있을 수 있지만, 뇌졸중, 심근경색, 심장 마비, 및 돌연 심장사는 심방 세동 또는 심방 조동과 관련이 있을 수 있지만, 치명적 또는 비치명적 뇌졸중(0.720의 HR[95% CI: 0.555 내지 0.934; p=0.0129]), 치명적 또는 비치명적 심근경색(0.688의 HR[95% CI: 0.585 내지 0.808; p<0.0001]), 심장 마비(0.52의 HR[95% CI: 0.31 내지 0.86]), 및 돌연 심장사(0.69의 HR[95% CI: 0.50 내지 0.96])의 평가변수에 대해 위약 군과 비교하여 AMR101 군에서 유의하게 더 낮은 위험도가 관찰되었다.

[1466] 어느 치료군에서든 환자 중 >0.5%에서 시험약 철회를 이끄는 유일한 시험약-관련 TEAE는 설사였으며, 위약 군보다 AMR101 군에서 발생빈도가 더 낮았다(각각 1.0%[41/4089] 및 1.6%[66/4090]). 임상 검사실과 관련된 발견, ECG, 활력 징후, 또는 신체 검사 파라미터는 일반적으로 치료군에 걸쳐 일관되었다.

[1467] 실시예 6: 이코사펜트 에틸(VASCEPA®)에 대한 안전성 분석

[1468] 320,000명을 초과한 환자가 현재 이코사펜트 에틸(AMR101 또는 VASCEPA®와 상호 교환적으로 지칭됨) 요법을 받고 있다. 7년 초과의 시판 후 경험을 통해, 라벨 변경이 필요한 어떠한 신호도 없었고 안전상의 이유로 취한 어떠한 조치도 없었다. 이코사펜트 에틸을 이용한 치료를 받고 있는 환자 중에서, 총 1,204명의 독특한 이상반응(AE)이 보고되었다. 그러나, 시판후 보고서에서 심방 세동 및 심방 조동의 어떠한 신호도 식별되지 않았다.

[1469] 이상반응: 보고된 총 1,204건의 독특한 AE 중에서, 가장 빈번한 것은 관절통, 생성물 맛 이상, 증가된 혈액 트리글리세라이드, 설사, 메스꺼움, 및 트림을 포함한다. 정기적인 포괄적 검토에서 임의의 새로운 유의한 안전 정보가 밝혀지지 않았으며, 임의의 안전상의 이유로 어떠한 조치도 취해지지 않았다. 현재까지 받은 시판후 보고서에 대한 유익성 위험도 평가에 어떠한 변화도 없었다.

[1470] 중증 이상반응: 총 69개의 개별적인 중증 AE를 포함하여 48개의 중증 및 예상밖의 AE 보고가 존재하였다. 4건의 보고서는 하기의 건을 포함하는 치명적인 성과를 보여주었다: 1건의 보고서는 자살, 1건의 보고서는 화재로 인한 사고사, 및 2건의 보고서는 이코사펜트 에틸을 복용하는 동안 알려지지 않은 원인이었다. 그러나, 하기를 포함하는 이코사펜트 에틸과 관련될 수 있는 중증 AE만 존재한다: 관상 동맥 폐쇄, 신생아 호흡 곤란 장애, 및 상승된 간 효소. 3건의 중증 이상반응 중에서, 신생아 및 상승된 간 효소만 이코사펜트 에틸 사용과 관련될 수 있는 것으로 평가되었다. 시판후 안전성 분석은 이코사펜트 에틸과 관련이 있을 수 있는 13건의 추가의 중증 AE를 보여주었고 하기를 포함한다: 질식/질식 감각에 대한 2건의 보고서, 비혈, 심방 세동, 설사, 호흡곤란, 과민반응, 의식 소실, 메스꺼움, 전조-실신, 전립선암, 및 실신.

[1471] 비중증 이상반응: 시판후 안전성 분석은 총 1,156건의 독특한 비중증 AE를 보여주었다. 가장 보편적인 비중증 AE 보고서는 위장(GI) 장애였고 하기를 포함한다: 설사, 메스꺼움, 트림, 복통, 상복부 통증, 복부 불편감, 소화불량, 연하 곤란, 복부 팽만감, 구역질, 헛배부름 및 구토.

[1472] 결론적으로, FDA는 승인 후 18개월이 되기 전에 새로운 생성물의 안전성을 검토한다. FDA는 라벨 변경을 필요로 할 이코사펜트 에틸에 대한 어떠한 유의한 안전성 문제도 존재하지 않음을 보고하였다. 모든 간 보고서는 계속된 감시 하에 있다.

[1473] 본 개시내용의 다양한 구현예는 본원 하기에 제시된다.

[1474] 단락 A. 환자를 치료하는 방법으로서, 환자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는지의 여부를 아래 과정에 의해 결정하거나 결정한 단계: 환자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고/가졌거나 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었음을 나타내는 정보를 수득하거나 수득한 과정; 및/또는 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준에 대해 그리고 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링한 단계를 포함하고; (a) 환자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었고, 그리고/또는 모니터링될 때 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖는다면, (i) 환자가 일일 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA)을 투여받는 경우 상기 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 환자에서 하나 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것보다 더

큰 지의 여부를 결정하거나; (ii) 환자가 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는 경우 하나 이상의 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것이 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도보다 더 큰 지의 여부를 결정하고; (b) (i)에서 환자가 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 경험할 위험도가 더 크다면, 일일 약 4 g의 EPA 대신에 심방 세동 및/또는 심방 조동 치료제를 환자에게 투여하고; (c) (ii)에서 환자가 하나 이상의 심혈관 사건의 감소된 위험도를 가질 위험도가 더 크다면, 일일 약 4 g의 EPA를 환자에게 투여하는, 환자를 치료하는 방법.

[1475] 단락 B. 단락 A에 있어서, (c)에서의 대상자는 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는다면, (1) 심방 세동 및/또는 심방 조동 증상의 증가된 빈도와 (2) 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있는, 환자를 치료하는 방법.

[1476] 단락 C. 단락 A 또는 B에 있어서, 대상자는 스타틴으로 치료되고 있으며, 대상자가 (a) 또는 (b)에 있는지에 관계없이 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는, 환자를 치료하는 방법.

[1477] 단락 D. 대상자를 치료하는 방법으로서, 대상자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖는지의 여부를 아래 과정에 의해 결정하거나 결정한 단계: (i) 대상자가 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고/가졌거나 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었음을 나타내는 정보를 수득하거나 수득한 과정; 및/또는 (ii) 적어도 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준에 대해 그리고 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상에 대해 대상자를 모니터링하거나 모니터링한 단계를 포함하고; (a) 대상자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 가졌고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되었고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상이 모니터링 동안 결정된다면, 심방 세동 및/또는 심방 조동 치료제를 대상자에게 투여하고, (b) 대상자가 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상을 갖지 않았고, 이전에 심방 세동 및/또는 심방 조동으로 진단되지 않았고, 그리고/또는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상이 모니터링 동안 결정되지 않는다면, 일일 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA)을 대상자에게 투여하여, 심혈관 사건에 대한 위험도를 감소시키고, 상기 (a)에서 대상자에 대한 심방 세동 및/또는 심방 조동의 위험도는, (a)에서 대상자가 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는 경우의 위험도보다 심방 세동 및/또는 심방 조동 치료제의 투여 후 더 낮은, 대상자를 치료하는 방법.

[1478] 단락 E. 단락 D에 있어서, (a)에서의 대상자는 일일 약 4 g의 EPA를 투여받는다면, (1) 심방 세동 및/또는 심방 조동 증상의 증가된 빈도와 (2) 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있는, 대상자를 치료하는 방법.

[1479] 단락 F. 단락 E 또는 D에 있어서, 대상자는 스타틴으로 치료되고 있으며, 대상자가 (a) 또는 (b)에 있는지에 관계없이 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는, 대상자를 치료하는 방법.

[1480] 단락 G. 단락 A 내지 F 중 어느 한 단락에 있어서, 심방 세동 조동 및/또는 심방 조동 치료제는 와파린, 베타 차단제, 칼슘 채널 차단제 중 하나 이상인, 치료하는 방법.

[1481] 단락 H. 단락 G에 있어서, 와파린은 일일 약 25 mg의 용량으로 투여되는, 치료하는 방법.

[1482] 단락 I. 단락 A 내지 H 중 어느 한 단락에 있어서, 대상자에 대한 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 것은, 하나 이상의 심혈관 이익이 발생할 것으로 예상되는지 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 치료하는 방법.

[1483] 단락 J. 단락 A 내지 I 중 어느 한 단락에 있어서, 심혈관 사건은 심방 세동 및/또는 심방 조동을 포함하지 않는, 치료하는 방법.

[1484] 단락 K. 치료 방법으로서, 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동의 증상을 경험한 대상자를 식별하는 단계; 150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드를 경험한 개체는 일일 4 g 에이코사펜타엔산(EPA)으로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드의 증가된 빈도와 (2) 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및 (a) 또는 (b)에 따라 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 치료 방법: (a) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 있는지 결정하고, 있다면 대상자를 일일 4 g EPA로 치료하는 단계; 또는 (b) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 없는지 결정하고, 없다면 EPA를 이용한 치료로부터 대상자를 배제하고, 대신에 대상자를 스타틴으로 치료하는 단계.

[1485] 단락 L. 치료 방법으로서, 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이며 스타틴으로 치료를 받고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동의 증상을 경험한 대상자를 식별하는 단계; 150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며 스타틴으로 치료를 받고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드를 경험한 개체는 일일 4 g 에이코사펜타엔산(EPA)으로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드의 증가된 빈도와 (2) 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 저하된 빈도를 둘 다 경험할 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및 (a) 또는 (b)에 따라 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 치료 방법: (a) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 있는지 결정하고, 있다면 대상자를 일일 4 g EPA 및 스타틴으로 치료하는 단계; 또는 (b) 대상자의 심방 세동 또는 심방 조동 이외의 심혈관 사건의 빈도를 저하시키는 것이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 없는지 결정하고, 없다면 EPA를 이용한 치료로부터 대상자를 배제하고, 대신에 대상자를 스타틴으로 계속 치료하는 단계.

[1486] 단락 M. 치료 방법으로서, 측정된 트리글리세라이드 수준이 150 mg/dl 초과이며 스타틴으로 치료를 받고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동의 증상을 경험한 대상자를 식별하는 단계; 150 mg/dl 초과의 트리글리세라이드 수준을 갖고 있으며 스타틴으로 치료를 받고 있고 이전에 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드를 경험한 개체는 일일 4 g 에이코사펜타엔산(EPA)으로 치료 시, (1) 심방 세동 또는 심방 조동 에피소드의 증가된 빈도와 (2) EPA 치료로부터의 결과인 것으로 예상되는 심혈관 이익을 둘 다 경험할 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및 아래 (a) 또는 (b)에 따라 치료를 선택하는 단계를 포함하는, 치료 방법: (a) 예상되는 심혈관 이익이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 있는지 결정하고, 있다면 대상자를 일일 4 g EPA로 치료하는 단계; 또는 (b) 예상되는 심혈관 이익이 대상자에서 심방 세동 또는 심방 조동의 증가된 빈도의 위험도를 감수할 만한 가치가 없는지 결정하고, 없다면 EPA를 이용한 치료로부터 대상자를 배제하고, 대신에 대상자를 스타틴으로 치료하는 단계.

[1487] 단락 N. 적어도 약 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준을 갖는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법으로서, 심혈관 사건을 감소시키기에 효과적인 기간 동안 일일 적어도 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA)을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상자는 심혈관 사건의 위험도를 감소시키기에 효과적인 기간 동안 심방 세동 및/또는 심방 조동을 발증시키는, 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법.

[1488] 단락 O. 단락 N에 있어서, 대상자는 4 g의 EPA의 투여 전 심방 세동 및/또는 심방 조동의 이력을 갖지 않았던, 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법.

[1489] 단락 P. 적어도 약 150 mg/dl의 트리글리세라이드 수준 및 65세 미만의 연령을 갖는 대상자에서 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법으로서, 심혈관 사건을 감소시키기에 효과적인 기간 동안 일일 적어도 약 4 g의 에이코사펜타엔산(EPA)을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상자는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 증상의 증가를 나타내지 않는, 심혈관 사건의 위험도를 감소시키는 방법.

[1490] 단락 Q. 단락 A 내지 P 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖는, 방법.

[1491] 단락 R. 단락 Q에 있어서, 확립된 심혈관 질환은 하기 중 임의의 하나의 존재에 의해 결정되는, 방법: 입증된(documented) 관상동맥 질환, 입증된 뇌혈관 질환, 입증된 경동맥 질환, 입증된 말초 동맥 질환, 또는 이들의 조합.

[1492] 단락 S. 단락 A 내지 P 중 어느 한 단락에 있어서, 대상자는 확립된 심혈관 질환을 갖지 않고 심혈관 질환에 대한 적어도 2개의 위험도 인자를 갖는, 방법.

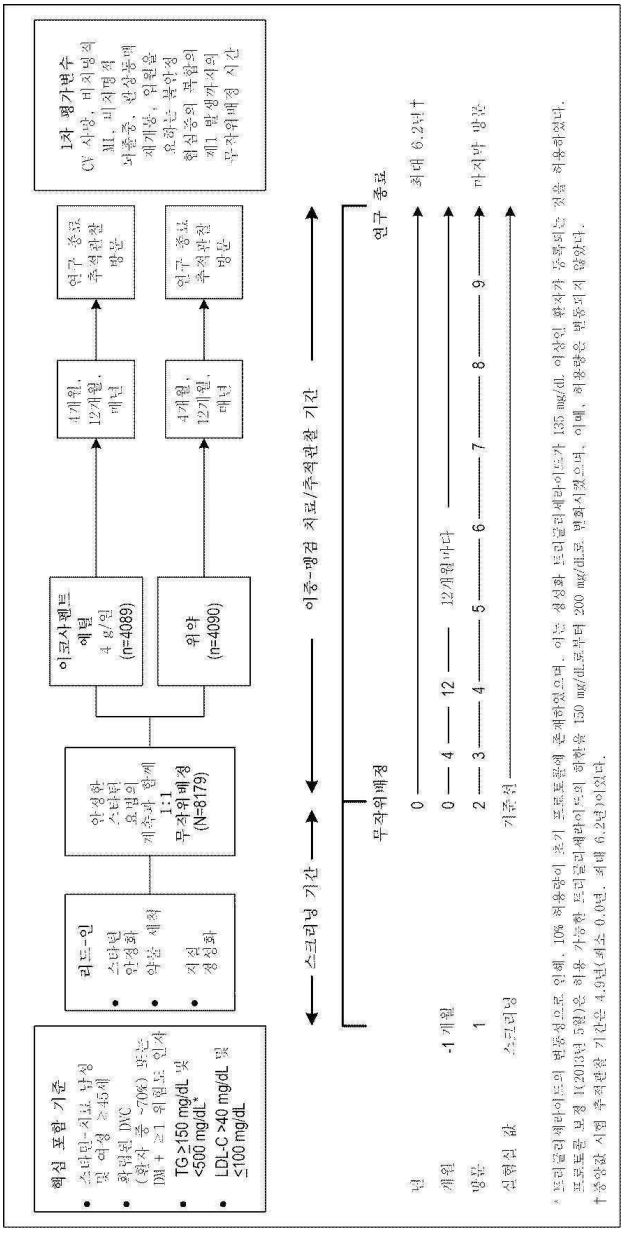
[1493] 단락 T. 단락 A 내지 S 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 EPA는 일일 1개 내지 4개의 투여량 단위로 상기 대상자에게 투여되는, 방법.

[1494] 단락 U. 단락 A 내지 T 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상자는 하기 중 하나 이상을 갖는 방법: 약 200 mg/dL 내지 약 300 mg/dL의 기준선 비-HDL-C 값; 약 250 mg/dL 내지 약 300 mg/dL의 기준선 총 콜레스테롤 값; 약 140 mg/dL 내지 약 200 mg/dL의 기준선 VLDL-C 값; 약 10 내지 약 30 mg/dL의 기준선 HDL-C 값; 및/또는 약 40 내지 약 100 mg/dL의 기준선 LDL-C 값.

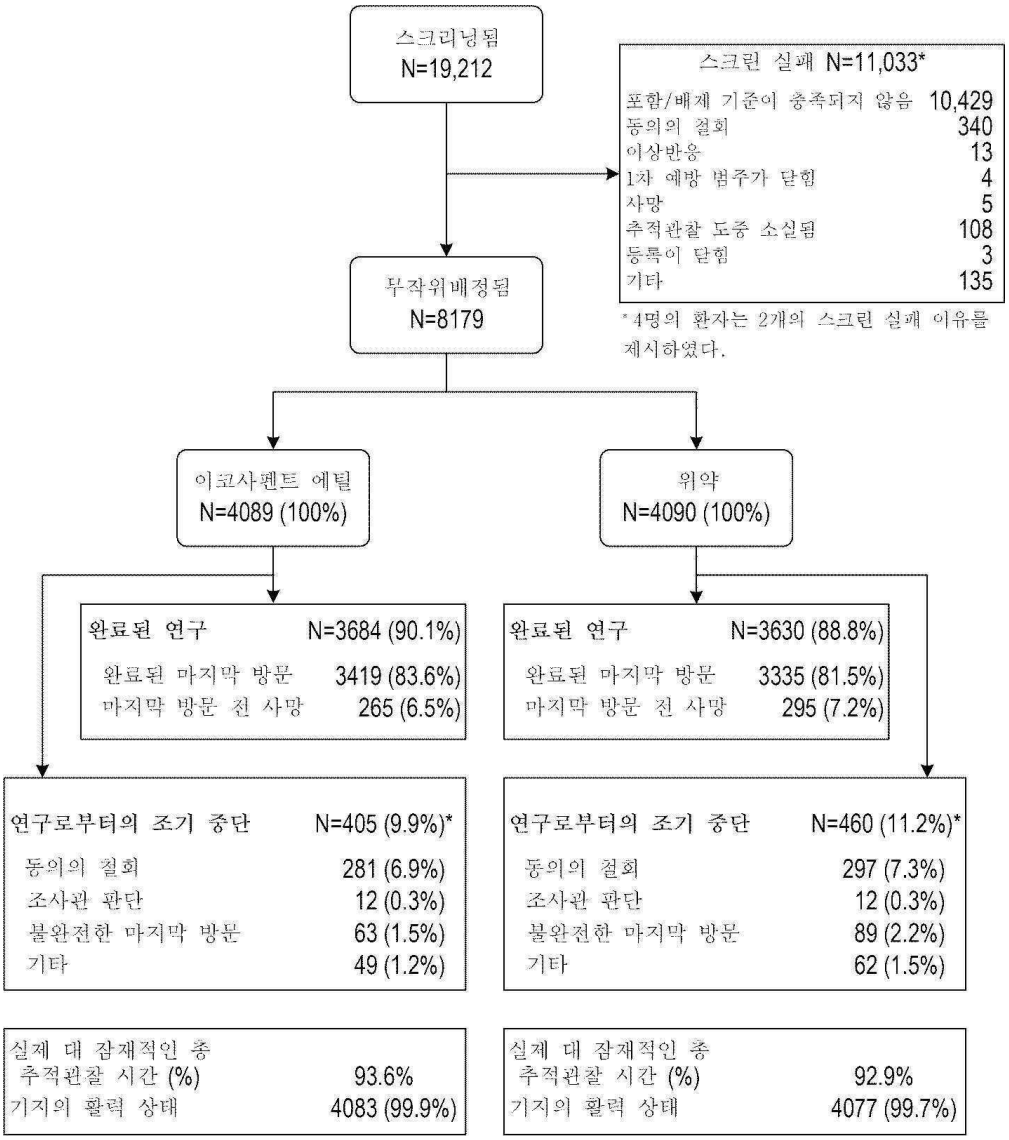
[1495] 단락 V. 단락 A 내지 U 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상자는 적어도 약 4개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년 동안 EPA를 투여받는, 방법.

도면

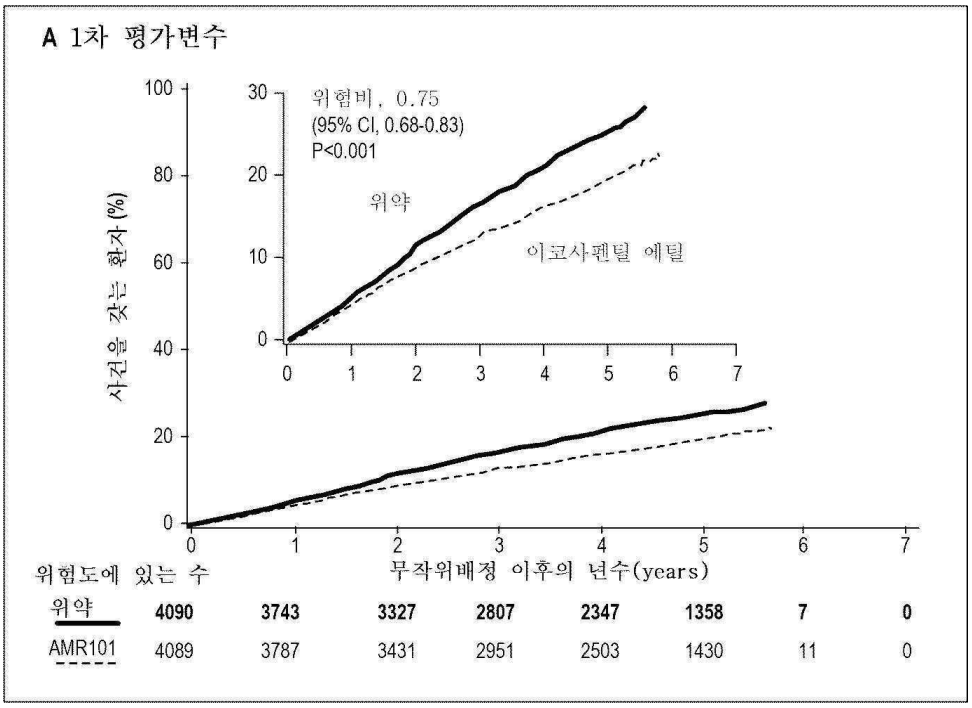
도면1


핵심 포함 기준
• 스타틴-치료 남성 및 여성 ≥45세
• 확립된 DVC (환자 중 ~70%) 또는 DM + ≥1 위험도 인자
• TG ≥150 mg/dL 및 <500 mg/dL*
• LDL-C >40 mg/dL 및 ≤100 mg/dL
리트-인
• 스타틴 안정화
• 약물 세척
• 지질 생성화
안정화 스타틴의 요법의 계속과 함께 1:1 무작위배정 (N=8179)
이코사펜트 에틸 4 g/일 (n=4089)
위약 (n=4090)
스크리닝 기간
무작위배정
이중-맹검 치료/추적관찰 기간
연구 종료
1차 평가변수
CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 재개통, 안정을 요하는 불안정 혈심증의 꾹원의 제1 발생까지의 무작위배정 시간
1개월, 12개월, 매년
4개월, 12개월, 매년
연구 종료 추적관찰 방문
연구 종료 추적관찰 방문
년
개월
방문
심혈실 값
0
-1 개월
1
스크리닝
0
4
12
12개월마다
2
3
4
5
6
7
8
9
기준선
최대 6.2년†
마지막 방문
* 트리글리세라이드의 변동성으로 인해, 10% 허용량이 초기 프로토콜에 존재하였으며, 이는 생성화 트리글리세라이드가 135 mg/dL 이상인 환자가 등록되는 것을 허용하였다. 프로토콜 보정 1(2013년 5월)은 허용 가능한 트리글리세라이드의 하한을 150 mg/dL로부터 200 mg/dL로 변화시켰으며, 이때, 허용량은 변동되지 않았다.
† 중앙값. 시험 추적관찰 기간은 4.9년(최소 0.0년, 최대 6.2년)이었다.

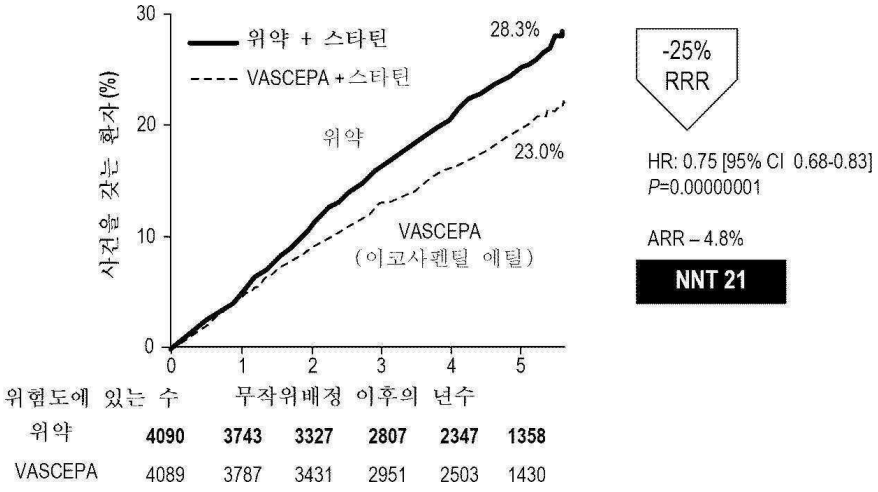
도면2


스크리닝됨
N=19,212
스크린 실패 N=11,033*
포함/배제 기준이 충족되지 않음 10,429
동의의 철회 340
이상반응 13
1차 예방 범주가 닫힘 4
사망 5
추적관찰 도중 소실됨 108
등록이 닫힘 3
기타 135
*4명의 환자는 2개의 스크린 실패 이유를 제시하였다.
무작위배정됨
N=8179
이코사펜트 에틸
N=4089 (100%)
위약
N=4090 (100%)
완료된 연구 N=3684 (90.1%)
완료된 마지막 방문 3419 (83.6%)
마지막 방문 전 사망 265 (6.5%)
완료된 연구 N=3630 (88.8%)
완료된 마지막 방문 3335 (81.5%)
마지막 방문 전 사망 295 (7.2%)
연구로부터의 조기 중단 N=405 (9.9%)*
동의의 철회 281 (6.9%)
조사관 판단 12 (0.3%)
불완전한 마지막 방문 63 (1.5%)
기타 49 (1.2%)
연구로부터의 조기 중단 N=460 (11.2%)*
동의의 철회 297 (7.3%)
조사관 판단 12 (0.3%)
불완전한 마지막 방문 89 (2.2%)
기타 62 (1.5%)
실제 대 잠재적인 총
추적관찰 시간 (%) 93.6%
기지의 활력 상태 4083 (99.9%)
실제 대 잠재적인 총
추적관찰 시간 (%) 92.9%
기지의 활력 상태 4077 (99.7%)

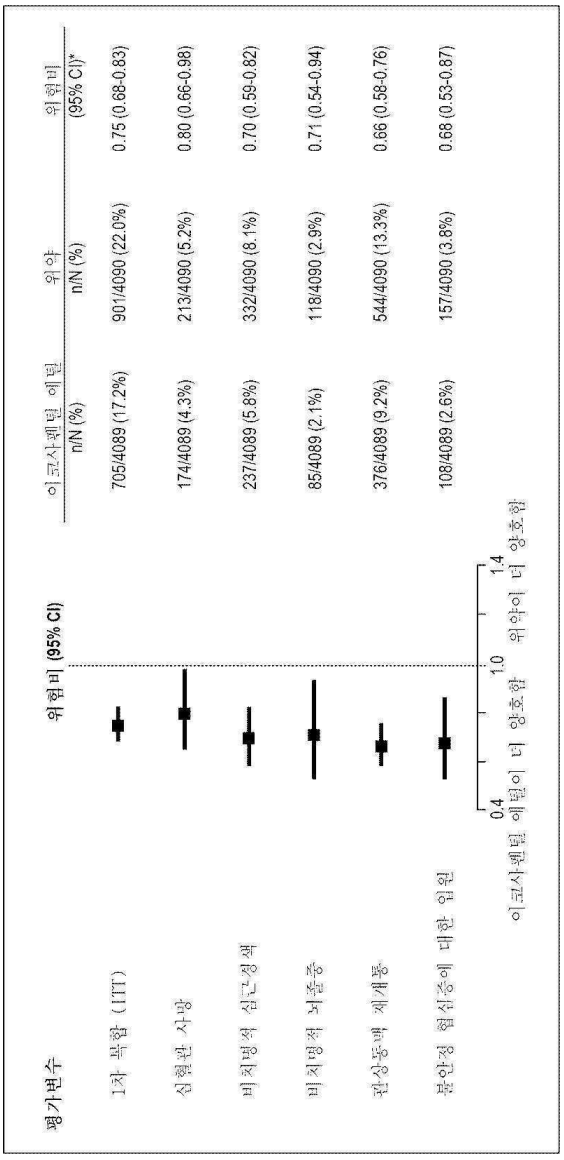
도면3a


A 1차 평가변수
위험비, 0.75
(95% CI, 0.68-0.83)
P<0.001
위약
이코사펜틸 에틸
사건을 갖는 환자 (%)
무작위배정 이후의 년수(years)
위험도에 있는 수
위약 4090 3743 3327 2807 2347 1358 7 0
AMR101 4089 3787 3431 2951 2503 1430 11 0

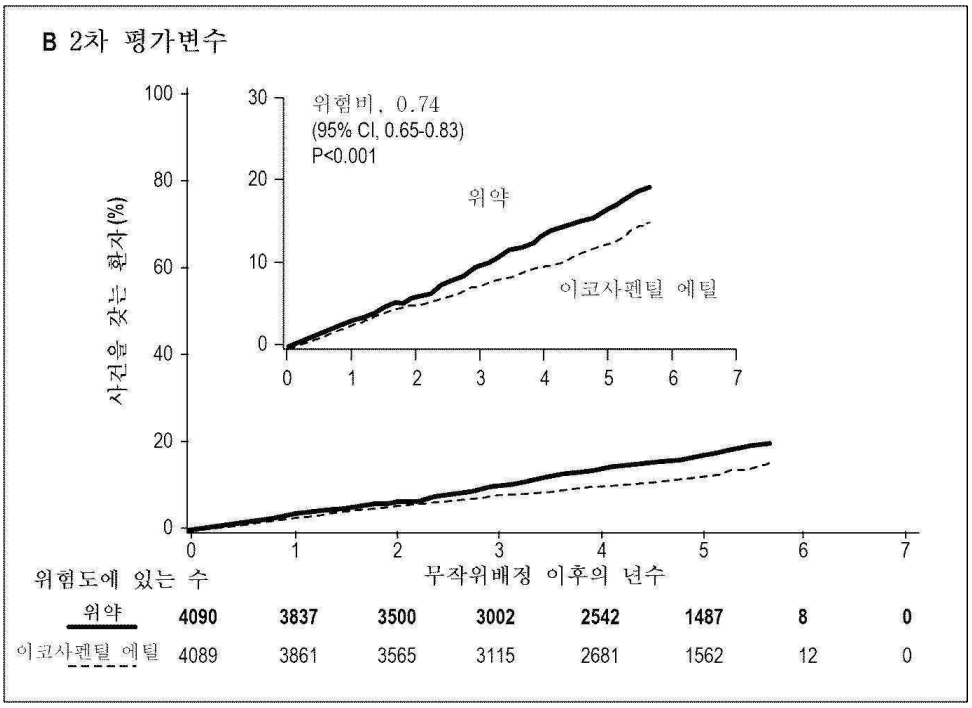
도면3b


위약 + 스타틴
VASCEPA + 스타틴
28.3%
23.0%
위약
VASCEPA
(이코사펜틸 에틸)
사건을 갖는 환자 (%)
무작위배정 이후의 년수
위험도에 있는 수
위약 4090 3743 3327 2807 2347 1358
VASCEPA 4089 3787 3431 2951 2503 1430
-25%
RRR
HR: 0.75 [95% CI 0.68-0.83]
P=0.00000001
ARR – 4.8%
NNT 21

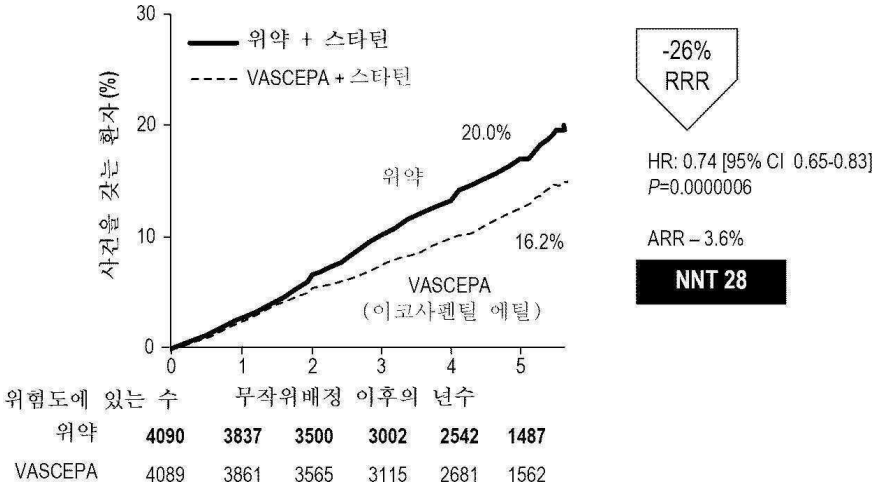
도면4


평가변수
위험비 (95% CI)
이코사펜틸 에틸
n/N (%)
위약
n/N (%)
위험비
(95% CI)*
1차 복합 (ITT)
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.75 (0.68-0.83)
심혈관 사망
174/4089 (4.3%)
213/4090 (5.2%)
0.80 (0.66-0.98)
비치명적 심근경색
237/4089 (5.8%)
332/4090 (8.1%)
0.70 (0.59-0.82)
비치명적 뇌졸중
85/4089 (2.1%)
118/4090 (2.9%)
0.71 (0.54-0.94)
관상동맥 재개통
376/4089 (9.2%)
544/4090 (13.3%)
0.66 (0.58-0.76)
불안정 협심증에 대한 입원
108/4089 (2.6%)
157/4090 (3.8%)
0.68 (0.53-0.87)
0.4
1.0
1.4
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

도면5a


B 2차 평가변수
위험비, 0.74
(95% CI, 0.65-0.83)
P<0.001
위약
이코사펜틸 에틸
사건을 갖는 환자 (%)
무작위배정 이후의 년수
위험도에 있는 수
위약 4090 3837 3500 3002 2542 1487 8 0
이코사펜틸 에틸 4089 3861 3565 3115 2681 1562 12 0

도면5b


위약 + 스타틴
VASCEPA + 스타틴
20.0%
위약
16.2%
VASCEPA
(이코사펜틸 에틸)
사건을 갖는 환자 (%)
무작위배정 이후의 년수
위험도에 있는 수
위약 4090 3837 3500 3002 2542 1487
VASCEPA 4089 3861 3565 3115 2681 1562
-26%
RRR
HR: 0.74 [95% CI 0.65-0.83]
P=0.0000006
ARR – 3.6%
NNT 28

도면6

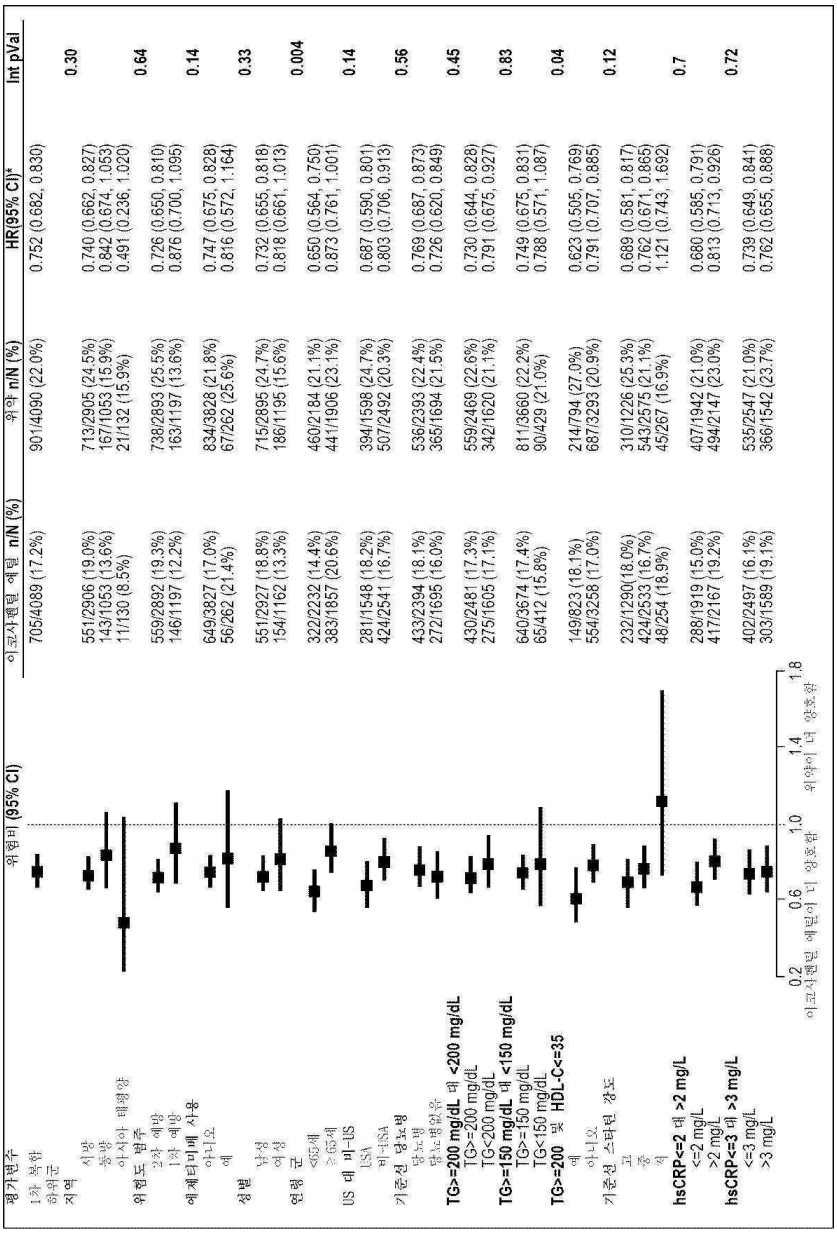
도 11-3: 1차 평가변수 및 핵심 2차 평가변수의 개별 구성요소의 분석의 포레스트 플롯
(ITT 집단)

평가변수	위험비 (95% CI)	AMR101 n/N (%)	위약 n/N (%)	위험비 (95% CI)	p-값
1차 복합 (ITT)		705/4089 (17.2)	901/4090 (22.0)	0.752 (0.682, 0.830)	<0.0001
핵심 2차 복합		459/4089 (11.2)	606/4090 (14.8)	0.735 (0.651, 0.830)	<0.0001
심혈관 사망		174/4089 (4.3)	213/4090 (5.2)	0.803 (0.657, 0.981)	0.03
비치명적 심근경색		237/4089 (5.8)	332/4090 (8.1)	0.697 (0.590, 0.823)	<0.0001
비치명적 뇌졸중		85/4089 (2.1)	118/4090 (2.9)	0.708 (0.536, 0.936)	0.01
관상동맥 재개통		376/4089 (9.2)	544/4090 (13.3)	0.664 (0.583, 0.758)	<0.0001
불안정 협심증에 대한 입원		108/4089 (2.6)	157/4090 (3.8)	0.679 (0.531, 0.868)	0.002

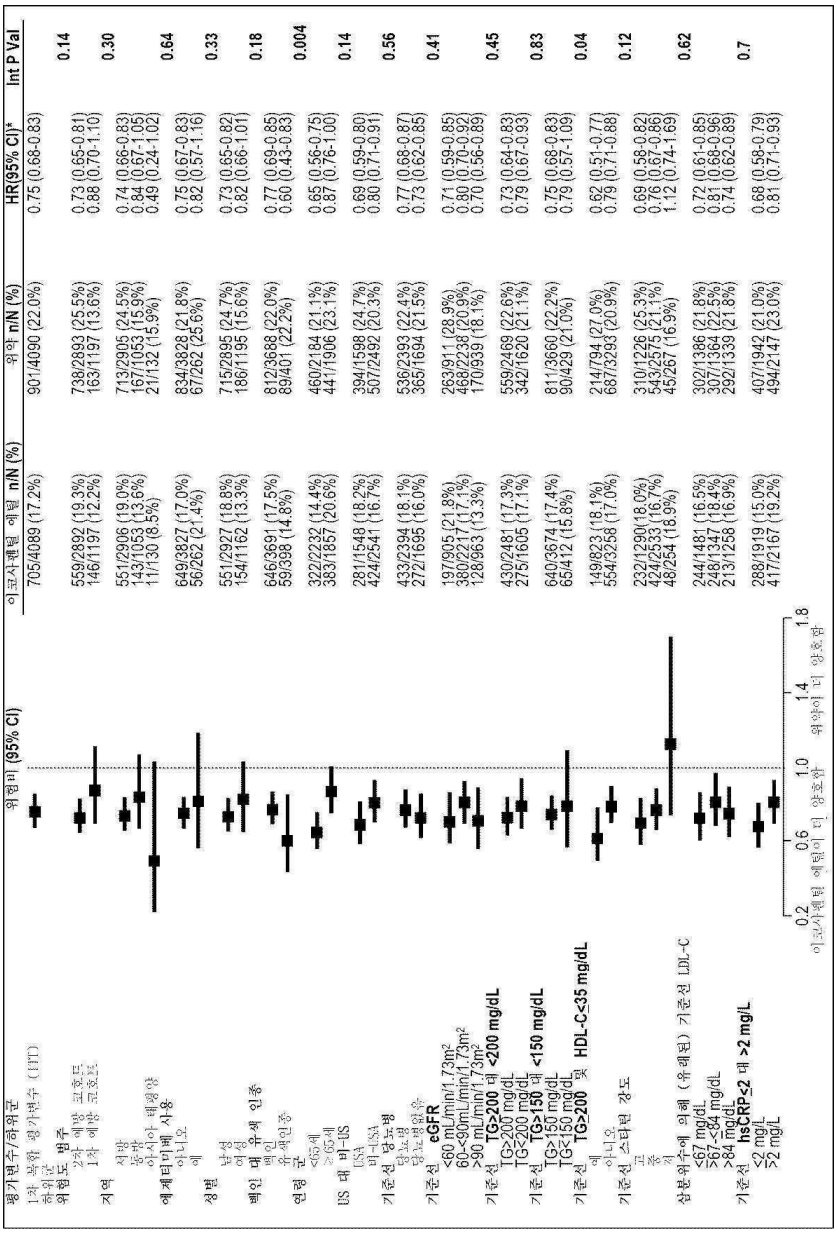
0.4 1.0 1.4
← AMR 101이 더 양호함 위약이 더 양호함 →

약어: CI = 신뢰도 구간; MI = 심근경색; ITT = 치료-의향

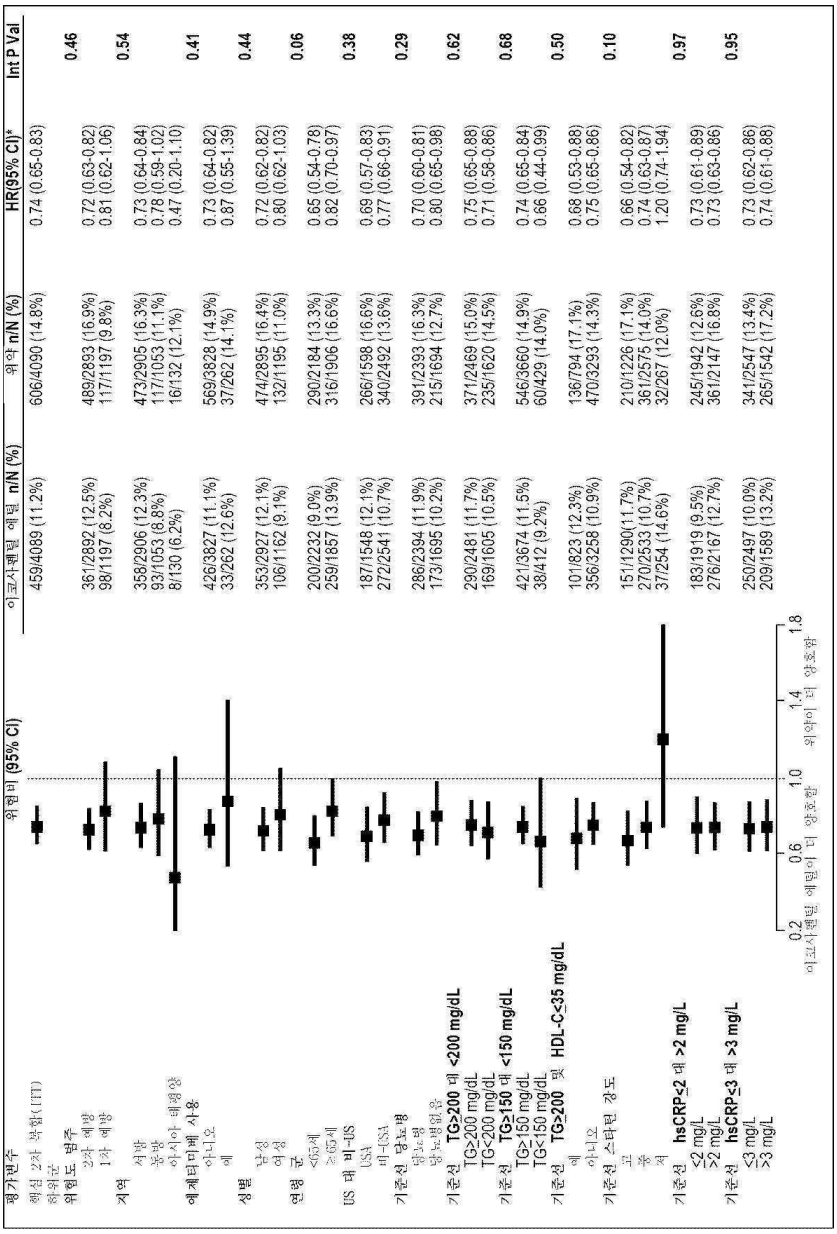
도면7


평가변수
위험비 (95% CI)
아코사벤탈 예탈 n/N (%)
위약 n/N (%)
HR(95% CI)*
Int pVal
1차 복합
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.752 (0.682, 0.830)
하위군
지역
0.30
서방
559/2906 (19.0%)
713/2905 (24.5%)
0.740 (0.662, 0.827)
동방
143/1053 (13.6%)
167/1053 (15.9%)
0.842 (0.674, 1.053)
아시아 태평양
11/130 (8.5%)
21/132 (15.9%)
0.491 (0.236, 1.020)
0.64
위험도 범주
2차 예방
559/2892 (19.3%)
738/2893 (25.5%)
0.726 (0.650, 0.810)
1차 예방
146/1197 (12.2%)
163/1197 (13.6%)
0.876 (0.700, 1.095)
0.14
예제타이베 사용
아니오
649/3827 (17.0%)
834/3828 (21.8%)
0.747 (0.675, 0.828)
예
56/262 (21.4%)
67/262 (25.6%)
0.816 (0.572, 1.164)
0.33
성별
남성
551/2927 (18.8%)
715/2895 (24.7%)
0.732 (0.655, 0.818)
여성
154/1162 (13.3%)
186/1195 (15.6%)
0.818 (0.661, 1.013)
0.004
연령 군
<65세
322/2232 (14.4%)
460/2184 (21.1%)
0.650 (0.564, 0.750)
≥ 65세
383/1857 (20.6%)
441/1906 (23.1%)
0.873 (0.761, 1.001)
0.14
US 대 비-US
US
281/1548 (18.2%)
394/1598 (24.7%)
0.687 (0.590, 0.801)
비-USA
424/2541 (16.7%)
507/2492 (20.3%)
0.803 (0.706, 0.913)
0.56
기준선 당뇨병
당뇨병 없음
433/2394 (18.1%)
536/2393 (22.4%)
0.769 (0.687, 0.873)
당뇨병 있음
272/1695 (16.0%)
365/1694 (21.5%)
0.726 (0.620, 0.849)
0.45
TG>=200 mg/dL 대 <200 mg/dL
TG>=200 mg/dL
430/2481 (17.3%)
559/2469 (22.6%)
0.730 (0.644, 0.828)
TG<200 mg/dL
275/1605 (17.1%)
342/1620 (21.1%)
0.791 (0.675, 0.927)
0.83
TG>=150 mg/dL 대 <150 mg/dL
TG>=150 mg/dL
640/3674 (17.4%)
811/3660 (22.2%)
0.749 (0.675, 0.831)
TG<150 mg/dL
65/412 (15.8%)
90/429 (21.0%)
0.788 (0.571, 1.087)
0.04
TG>=200 및 HDL-C<=35
예
149/823 (18.1%)
214/794 (27.0%)
0.623 (0.505, 0.769)
아니오
554/3258 (17.0%)
687/3293 (20.9%)
0.791 (0.707, 0.885)
0.12
기준선 스타틴 강도
고
232/1290(18.0%)
310/1226 (25.3%)
0.689 (0.581, 0.817)
중
424/2533 (16.7%)
543/2575 (21.1%)
0.762 (0.671, 0.865)
저
48/254 (18.9%)
45/267 (16.9%)
1.121 (0.743, 1.692)
0.7
hsCRP<=2 대 >2 mg/L
<=2 mg/L
288/1919 (15.0%)
407/1942 (21.0%)
0.680 (0.585, 0.791)
>2 mg/L
417/2167 (19.2%)
494/2147 (23.0%)
0.813 (0.713, 0.926)
0.72
hsCRP<=3 대 >3 mg/L
<=3 mg/L
402/2497 (16.1%)
535/2547 (21.0%)
0.739 (0.649, 0.841)
>3 mg/L
303/1589 (19.1%)
366/1542 (23.7%)
0.762 (0.655, 0.888)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
아코사벤탈 예탈이 더 양호함
위약이 더 양호함

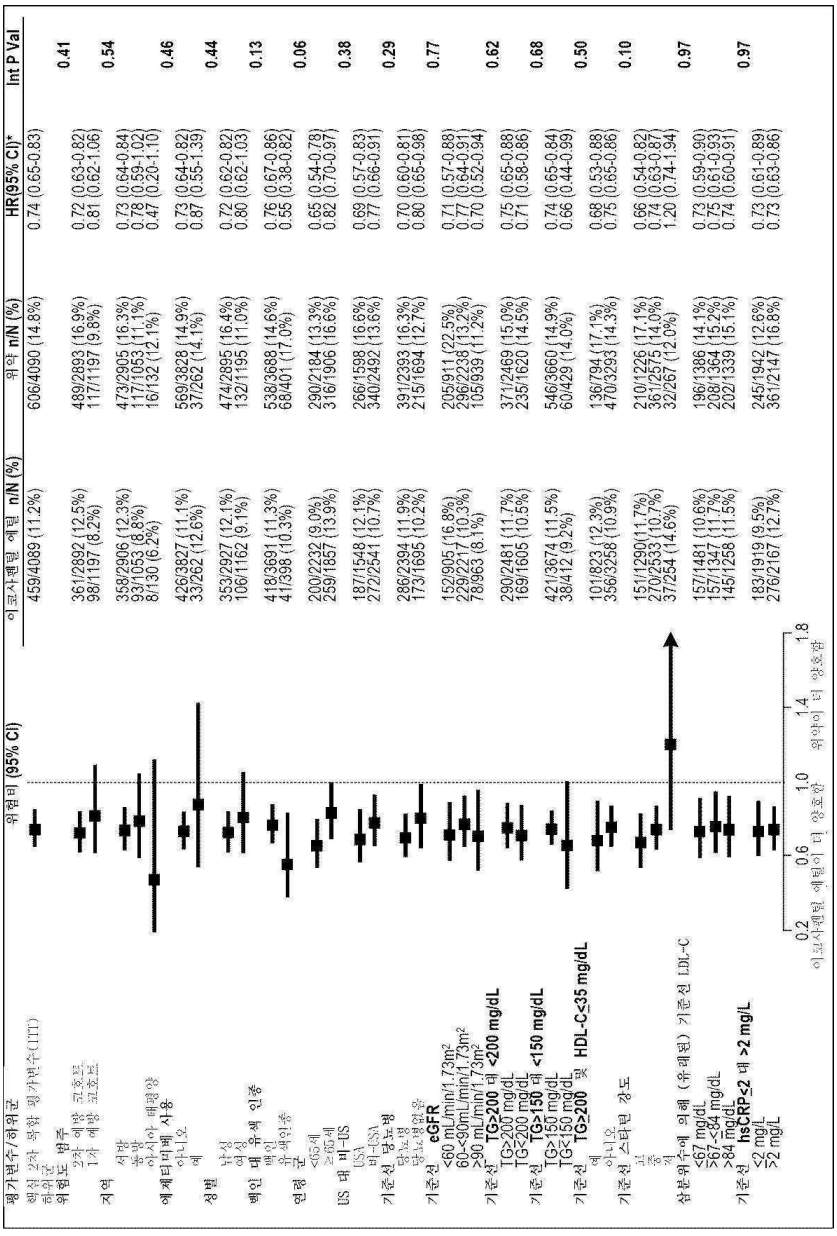
도면8


평가변수/하위군
위험비 (95% CI)
이코사펜틸 에틸 n/N (%)
위약 n/N (%)
HR(95% CI)*
Int P Val
1차 복합 평가변수 (ITT)
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.75 (0.68-0.83)
하위군
위험도 범주
2차 예방 코호트
559/2892 (19.3%)
738/2893 (25.5%)
0.73 (0.65-0.81)
0.14
1차 예방 코호트
146/1197 (12.2%)
163/1197 (13.6%)
0.88 (0.70-1.10)
지역
0.30
서반구
551/2906 (19.0%)
713/2905 (24.5%)
0.74 (0.66-0.83)
유럽/아시아 태평양
143/1053 (13.6%)
167/1053 (15.9%)
0.84 (0.67-1.05)
아니오
11/130 (8.5%)
21/132 (15.9%)
0.49 (0.24-1.02)
메트포르민 사용
0.64
예
649/3827 (17.0%)
834/3828 (21.8%)
0.75 (0.67-0.83)
56/262 (21.4%)
67/262 (25.6%)
0.82 (0.57-1.16)
성별
0.33
남성
551/2927 (18.8%)
715/2895 (24.7%)
0.73 (0.65-0.82)
여성
154/1162 (13.3%)
186/1195 (15.6%)
0.82 (0.66-1.01)
백인 대 유색 인종
0.18
백인
646/3691 (17.5%)
812/3688 (22.0%)
0.77 (0.69-0.85)
유색인종
59/398 (14.8%)
89/401 (22.2%)
0.60 (0.43-0.83)
연령
0.004
<65세
322/2232 (14.4%)
460/2184 (21.1%)
0.65 (0.56-0.75)
≥65세
383/1857 (20.6%)
441/1906 (23.1%)
0.87 (0.76-1.00)
US 대 비-US
0.14
US
281/1548 (18.2%)
394/1598 (24.7%)
0.69 (0.59-0.80)
비-US
424/2541 (16.7%)
507/2492 (20.3%)
0.80 (0.71-0.91)
기준선 당뇨병
0.56
당뇨병
433/2394 (18.1%)
536/2393 (22.4%)
0.77 (0.68-0.87)
당뇨병없음
272/1695 (16.0%)
365/1694 (21.5%)
0.73 (0.62-0.85)
기준선 eGFR
0.41
<60 mL/min/1.73m²
197/905 (21.8%)
263/911 (28.9%)
0.71 (0.59-0.85)
60-<90mL/min/1.73m²
380/2221 (17.1%)
462/2238 (20.6%)
0.80 (0.70-0.92)
≥90 mL/min/1.73m²
128/963 (13.3%)
170/939 (18.1%)
0.70 (0.56-0.89)
기준선 TG>200 대 <200 mg/dL
0.45
TG≥200 mg/dL
430/2481 (17.3%)
559/2469 (22.6%)
0.73 (0.64-0.83)
TG<200 mg/dL
275/1605 (17.1%)
342/1620 (21.1%)
0.79 (0.67-0.93)
기준선 TG>150 대 <150 mg/dL
0.83
TG≥150 mg/dL
640/3674 (17.4%)
811/3660 (22.2%)
0.75 (0.68-0.83)
TG<150 mg/dL
65/412 (15.8%)
90/429 (21.0%)
0.79 (0.57-1.09)
기준선 TG>200 및 HDL-C<35 mg/dL
0.04
예
149/823 (18.1%)
214/794 (27.0%)
0.62 (0.51-0.77)
아니오
554/3258 (17.0%)
687/3293 (20.9%)
0.79 (0.71-0.88)
기준선 스타틴 강도
0.12
고
232/1290(18.0%)
310/1226 (25.3%)
0.69 (0.58-0.82)
중
424/2533 (16.7%)
543/2575 (21.1%)
0.76 (0.67-0.86)
저
48/254 (18.9%)
45/267 (16.9%)
1.12 (0.74-1.69)
삼분위수에 의해 (무작위) 기준선 LDL-C
0.62
≤67 mg/dL
244/1481 (16.5%)
302/1386 (21.8%)
0.72 (0.61-0.85)
>67-≤84 mg/dL
248/1342 (18.4%)
307/1394 (22.5%)
0.81 (0.69-0.96)
>84 mg/dL
213/1256 (16.9%)
292/1339 (21.8%)
0.74 (0.62-0.89)
기준선 hsCRP≤2 대 >2 mg/L
0.7
≤2 mg/L
288/1919 (15.0%)
407/1942 (21.0%)
0.68 (0.58-0.79)
>2 mg/L
417/2167 (19.2%)
494/2147 (23.0%)
0.81 (0.71-0.93)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

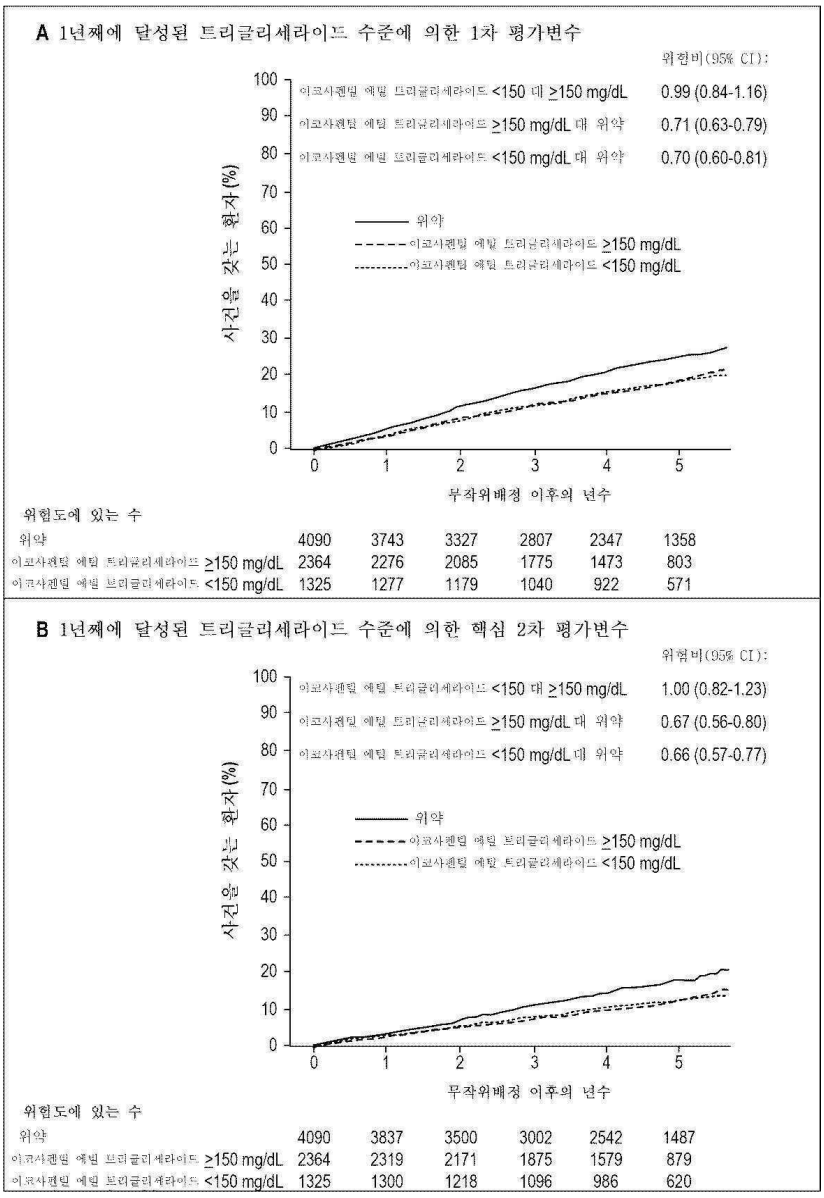
도면9


평가변수
위험비 (95% Cl)
이코사펜탄 에틸 n/N (%)
위약 n/N (%)
HR(95% Cl)*
Int P Val
혈청 2차 복합(ITT)
459/4089 (11.2%)
606/4090 (14.8%)
0.74 (0.65-0.83)
하위군
위험도 범주
0.46
2차 예방
361/2892 (12.5%)
489/2893 (16.9%)
0.72 (0.63-0.82)
1차 예방
98/1197 (8.2%)
117/1197 (9.8%)
0.81 (0.62-1.06)
지역
0.54
서방
358/2906 (12.3%)
473/2905 (16.3%)
0.73 (0.64-0.84)
동방
93/1053 (8.8%)
117/1053 (11.1%)
0.78 (0.59-1.02)
아시아 태평양
8/130 (6.2%)
16/132 (12.1%)
0.47 (0.20-1.10)
에제티미베 사용
0.41
아니오
426/3827 (11.1%)
569/3828 (14.9%)
0.73 (0.64-0.82)
예
33/262 (12.6%)
37/262 (14.1%)
0.87 (0.55-1.39)
성별
0.44
남성
353/2927 (12.1%)
474/2895 (16.4%)
0.72 (0.62-0.82)
여성
106/1162 (9.1%)
132/1195 (11.0%)
0.80 (0.62-1.03)
연령 군
0.06
<65세
200/2232 (9.0%)
290/2184 (13.3%)
0.65 (0.54-0.78)
≥65세
259/1857 (13.9%)
316/1906 (16.6%)
0.82 (0.70-0.97)
US 대 비-US
0.38
US
187/1548 (12.1%)
266/1598 (16.6%)
0.69 (0.57-0.83)
비-USA
272/2541 (10.7%)
340/2492 (13.6%)
0.77 (0.66-0.91)
기준선 당뇨병
0.29
당뇨병
286/2394 (11.9%)
391/2393 (16.3%)
0.70 (0.60-0.81)
당뇨병없음
173/1695 (10.2%)
215/1694 (12.7%)
0.80 (0.65-0.98)
기준선 TG>200 대 <200 mg/dL
0.62
TG≥200 mg/dL
290/2481 (11.7%)
371/2469 (15.0%)
0.75 (0.65-0.88)
TG<200 mg/dL
169/1605 (10.5%)
235/1620 (14.5%)
0.71 (0.58-0.86)
기준선 TG≥150 대 <150 mg/dL
0.68
TG≥150 mg/dL
421/3674 (11.5%)
546/3660 (14.9%)
0.74 (0.65-0.84)
TG<150 mg/dL
38/412 (9.2%)
60/429 (14.0%)
0.66 (0.44-0.99)
기준선 TG>200 및 HDL-C≤35 mg/dL
0.50
예
101/823 (12.3%)
136/794 (17.1%)
0.68 (0.53-0.88)
아니오
356/3258 (10.9%)
470/3293 (14.3%)
0.75 (0.65-0.86)
기준선 스타틴 강도
0.10
고
151/1290(11.7%)
210/1226 (17.1%)
0.66 (0.54-0.82)
중
270/2533 (10.7%)
361/2575 (14.0%)
0.74 (0.63-0.87)
저
37/254 (14.6%)
32/267 (12.0%)
1.20 (0.74-1.94)
기준선 hsCRP≤2 대 >2 mg/L
0.97
≤2 mg/L
183/1919 (9.5%)
245/1942 (12.6%)
0.73 (0.61-0.89)
>2 mg/L
276/2167 (12.7%)
361/2147 (16.8%)
0.73 (0.63-0.86)
기준선 hsCRP≤3 대 >3 mg/L
0.95
≤3 mg/L
250/2497 (10.0%)
341/2547 (13.4%)
0.73 (0.62-0.86)
>3 mg/L
209/1589 (13.2%)
265/1542 (17.2%)
0.74 (0.61-0.88)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
이코사펜탄 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

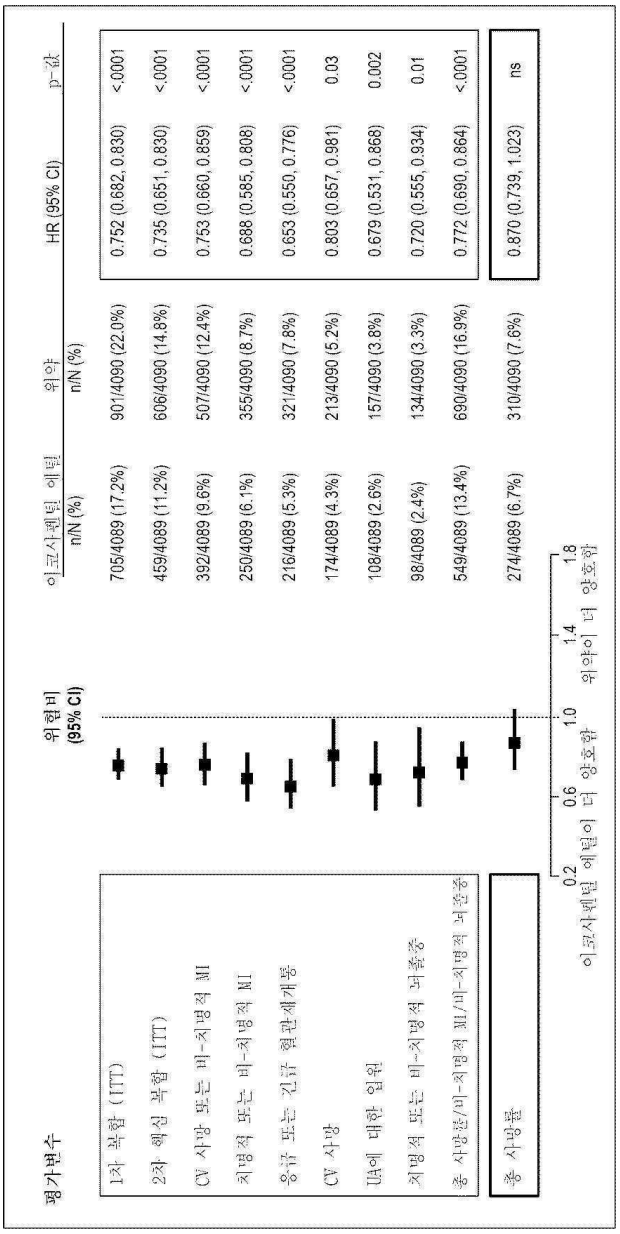
도면10


평가변수/하위군
위험비 (95% CI)
이코사펜탈 에틸 n/N (%)
위약 n/N (%)
HR(95% CI)*
Int P Val
핵심 2차 복합 평가변수(CITT)
459/4089 (11.2%)
606/4090 (14.8%)
0.74 (0.65-0.83)
하위군
위험도
0.41
2차 예방 코호트
361/2892 (12.5%)
489/2893 (16.9%)
0.72 (0.63-0.82)
1차 예방 코호트
98/1197 (8.2%)
117/1197 (9.8%)
0.81 (0.62-1.06)
0.54
지역
0.46
예제티미베 사용
0.44
성별
0.13
베인 대 유세 인종
0.06
연령 군
0.38
US 대 비-US
0.29
기준선 당뇨병
0.77
기준선 eGFR
0.62
기준선 TG≥200 mg/dL
0.68
기준선 TG>150 mg/dL
0.50
기준선 TG>200 및 HDL-C<35 mg/dL
0.10
기준선 스타틴 강도
0.97
삼분위수에 의해 (유래된) 기준선 LDL-C
0.97
기준선 hsCRP≥2 mg/L
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
이코사펜탈 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

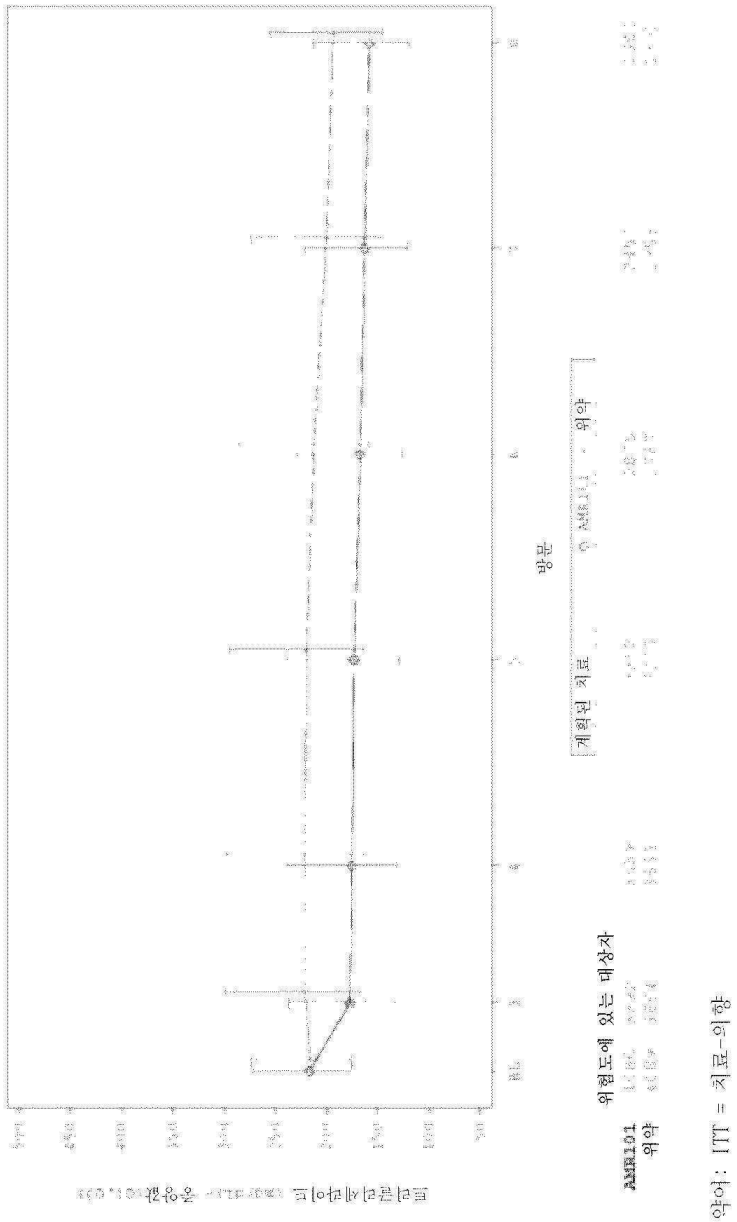
도면11


A 1년째에 달성된 트리글리세라이드 수준에 의한 1차 평가변수
위험비(95% CI):
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 <150 대 ≥150 mg/dL 0.99 (0.84-1.16)
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 ≥150 mg/dL 대 위약 0.71 (0.63-0.79)
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 <150 mg/dL 대 위약 0.70 (0.60-0.81)
위약
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 ≥150 mg/dL
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 <150 mg/dL
사건을 갖는 환자 (%)
무작위배정 이후의 년수
위험도에 있는 수
위약 4090 3743 3327 2807 2347 1358
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 ≥150 mg/dL 2364 2276 2085 1775 1473 803
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 <150 mg/dL 1325 1277 1179 1040 922 571
B 1년째에 달성된 트리글리세라이드 수준에 의한 핵심 2차 평가변수
위험비(95% CI):
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 <150 대 ≥150 mg/dL 1.00 (0.82-1.23)
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 ≥150 mg/dL 대 위약 0.67 (0.56-0.80)
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 <150 mg/dL 대 위약 0.66 (0.57-0.77)
위약
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 ≥150 mg/dL
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 <150 mg/dL
사건을 갖는 환자 (%)
무작위배정 이후의 년수
위험도에 있는 수
위약 4090 3837 3500 3002 2542 1487
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 ≥150 mg/dL 2364 2319 2171 1875 1579 879
이코사펜틸 에틸 트리글리세라이드 <150 mg/dL 1325 1300 1218 1096 986 620

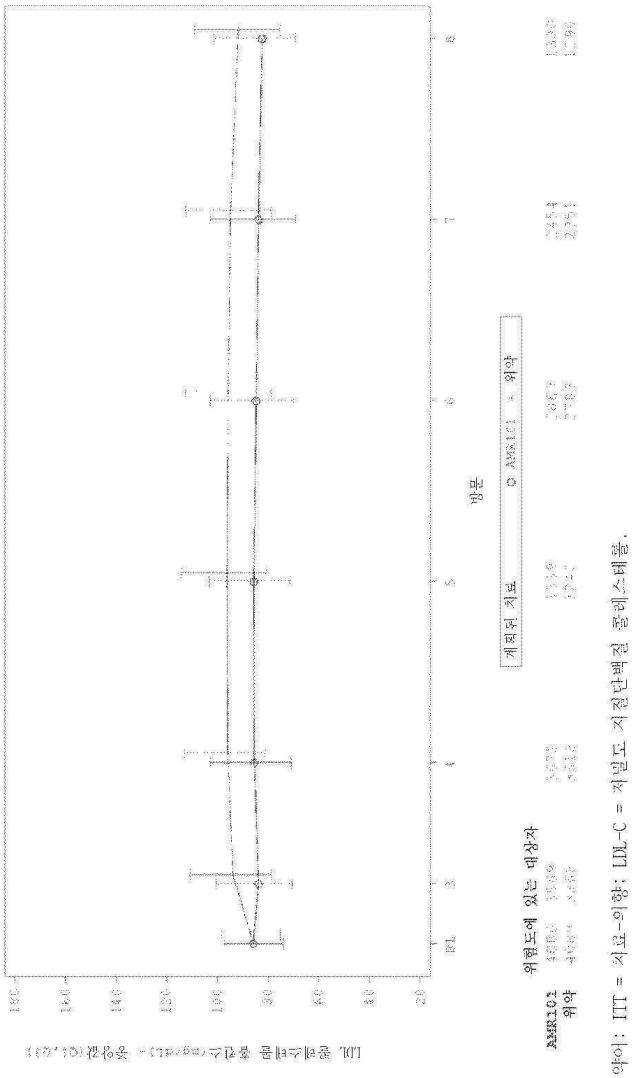
도면12


평가변수
위 험비 (95% CI)
이코사펜틸 에틸 n/N (%)
위약 n/N (%)
HR (95% CI)
p-값
1차 복합 (ITT)
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.752 (0.682, 0.830)
<.0001
2차 핵심 복합 (ITT)
459/4089 (11.2%)
606/4090 (14.8%)
0.735 (0.651, 0.830)
<.0001
CV 사망 또는 비-치명적 MI
392/4089 (9.6%)
507/4090 (12.4%)
0.753 (0.660, 0.859)
<.0001
치명적 또는 비-치명적 MI
250/4089 (6.1%)
355/4090 (8.7%)
0.688 (0.585, 0.808)
<.0001
응급 또는 긴급 혈관재개풍
216/4089 (5.3%)
321/4090 (7.8%)
0.653 (0.550, 0.776)
<.0001
CV 사망
174/4089 (4.3%)
213/4090 (5.2%)
0.803 (0.657, 0.981)
0.03
MI에 대한 입원
108/4089 (2.6%)
157/4090 (3.8%)
0.679 (0.531, 0.868)
0.002
치명적 또는 비-치명적 뇌졸중
98/4089 (2.4%)
134/4090 (3.3%)
0.720 (0.555, 0.934)
0.01
총 사망률/비-치명적 MI/비-치명적 뇌졸중
549/4089 (13.4%)
690/4090 (16.9%)
0.772 (0.690, 0.864)
<.0001
총 사망률
274/4089 (6.7%)
310/4090 (7.6%)
0.870 (0.739, 1.023)
ns
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

도면13

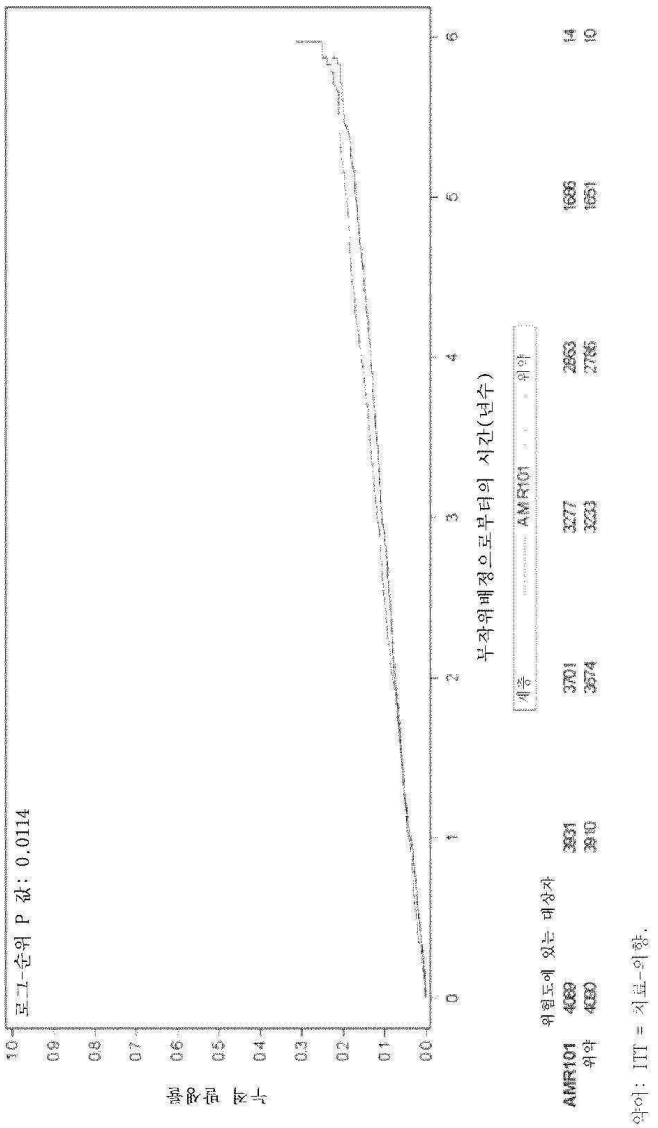


도면14

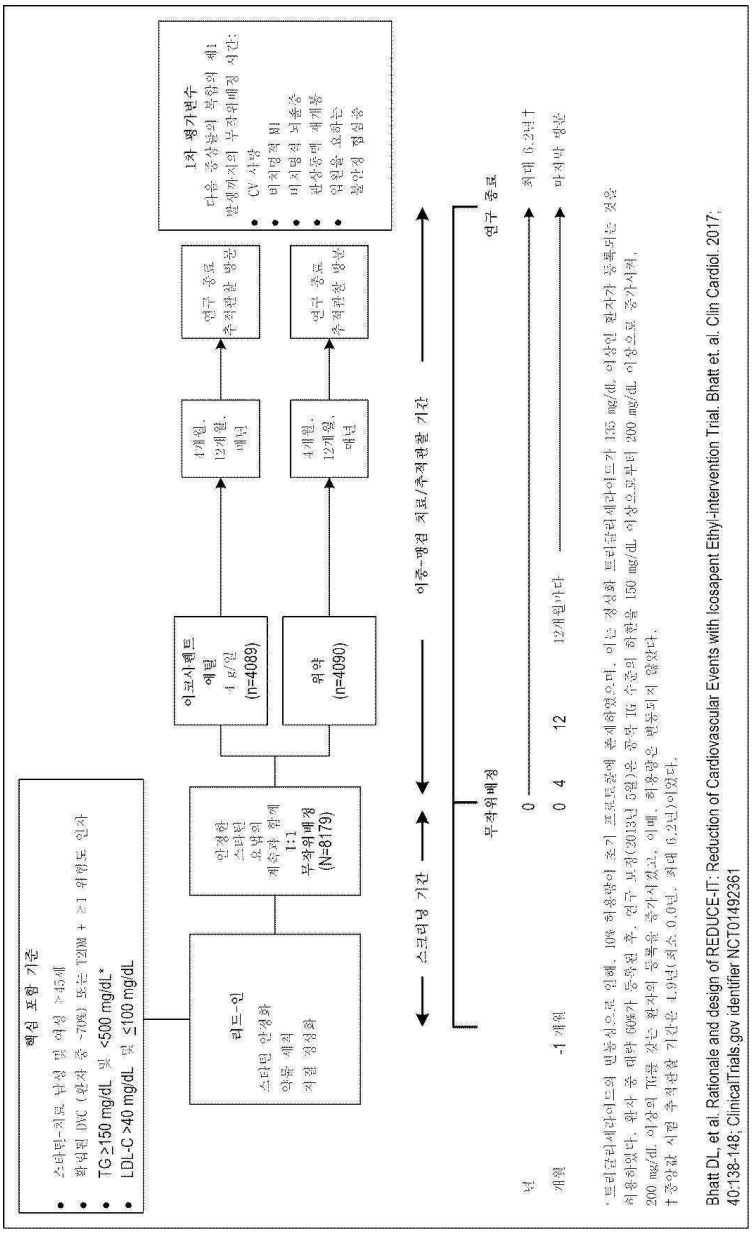


약어: ITT = 치료-의향; LDL-C = 저밀도 지질단백질 콜레스테롤.

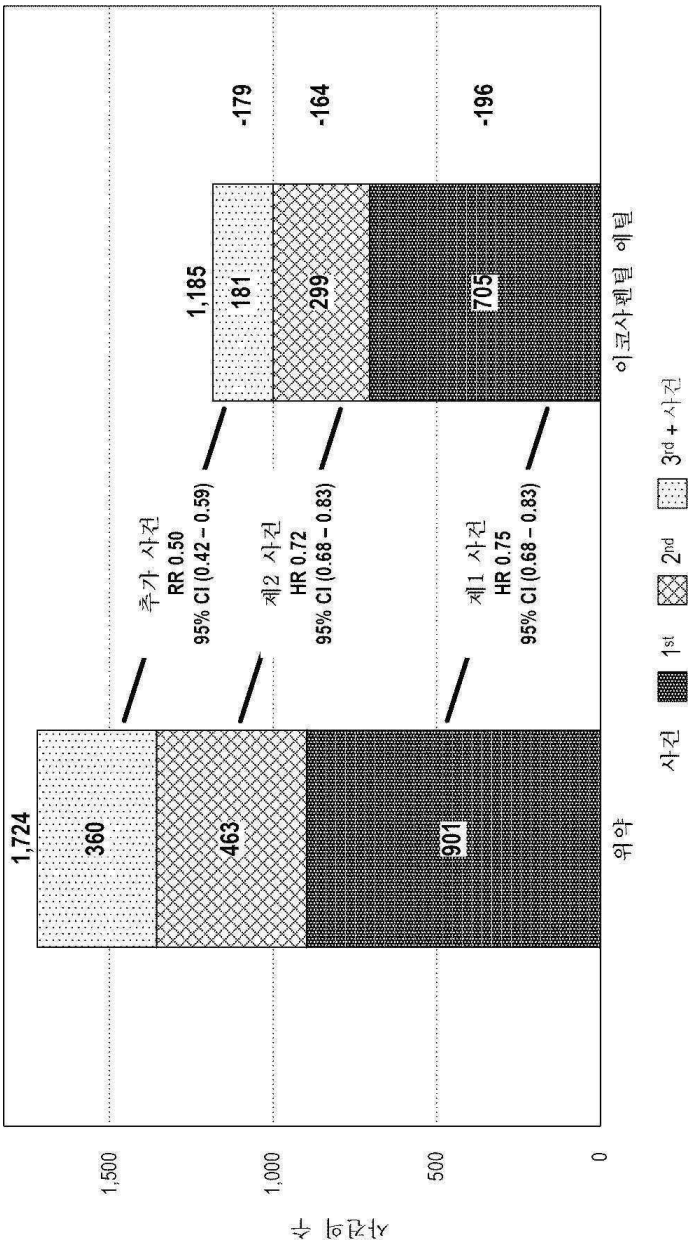
도면15


로그-순위 P 값: 0.0114
누적 발생률
부작위배정으로부터의 시간(년수)
층
AMR101
위약
위험도에 있는 대상자
AMR101 4089 3931 3701 3277 2863 1686 14
위약 4030 3910 3674 3233 2786 1651 10
약어: ITT = 치료-의향.

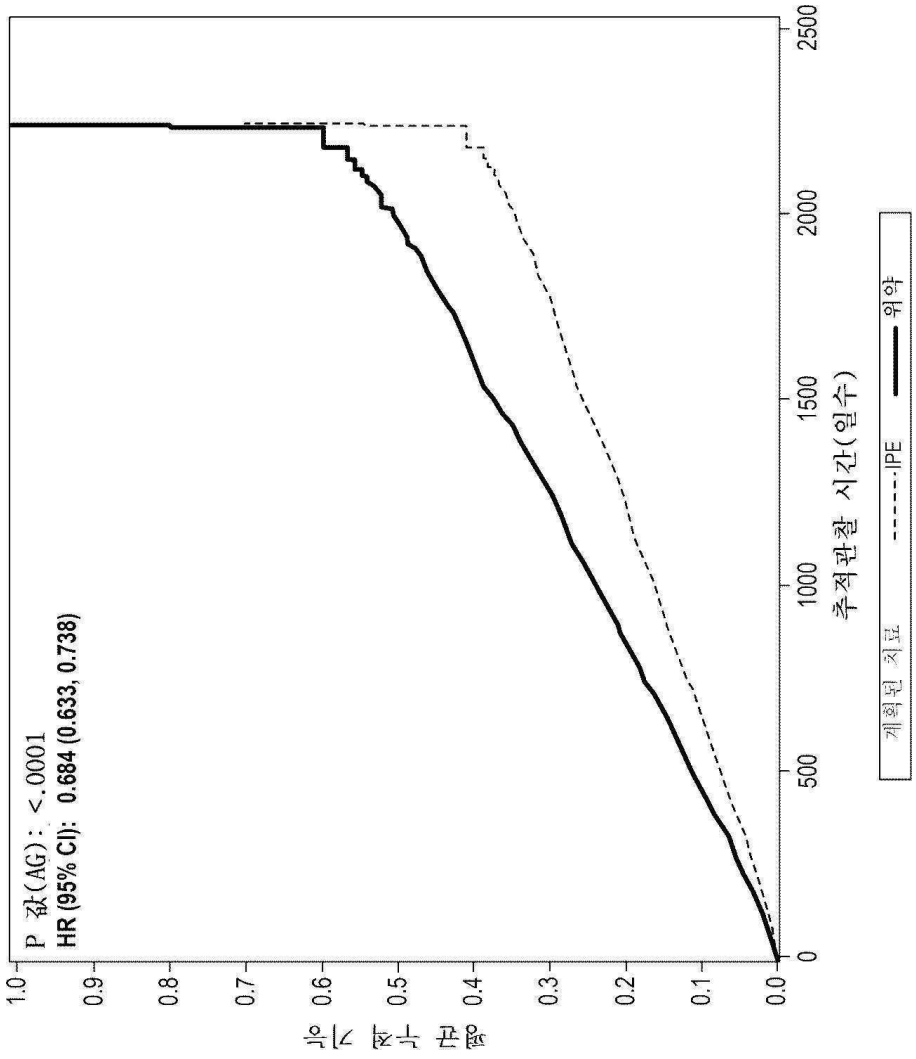
도면16


핵심 포함 기준
스타틴-치료 남성 및 여성 ≥45세
확립된 CVC (환자 중 ~70%) 또는 T2DM + ≥1 위험도 인자
TG ≥150 mg/dL 및 <500 mg/dL*
LDL-C >40 mg/dL 및 ≤100 mg/dL
리드-인
스타틴 안정화
약물 세척
적절 컴플라
안정한 스타틴 요법의 계속과 함께 1:1 무작위배정 (N=8179)
이코사펜트 에틸 4 g/일 (n=4089)
위약 (n=4090)
4개월, 12개월, 매년
4개월, 12개월, 매년
연구 종료 추적관찰 방문
연구 종료 추적관찰 방문
1차 평가변수
다음 중상돔의 복합의 제1 발생까지의 부곽위배정 시간:
CV 사망
비치명적 MI
비치명적 뇌졸중
관상동맥 재개통 입원을 요하는 불안정 협심증
스크리닝 기간
이중-맹검 치료/추적관찰 기간
무작위배정
연구 종료
최대 6.2년 +
마지막 방문
년
개월
-1 개월
0
4
12
12개월마다
0
* 트리글리세라이드의 변동치으로 인해, 10% 허용량이 초기 프로토콜에 포함되었으며, 이는 정상화 트리글리세라이드가 135 mg/dL 이상인 환자가 등록되는 것을 허용하였다. 환자 중 대략 60%가 등록된 후, 연구 보정(2013년 5월)은 공복 TG 수준의 하한을 150 mg/dL 이상으로 증가시켜, 200 mg/dL 이상의 TG를 갖는 환자의 등록을 증가시켰고, 이때, 허용량은 변동되지 않았다.
† 중앙값 시험 추적관찰 기간은 4.9년이었고, 최대 6.2년이었다.
Bhatt DL, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. Bhatt et. al. Clin Cardiol. 2017; 40:138-148; ClinicalTrials.gov identifier NCT01492361

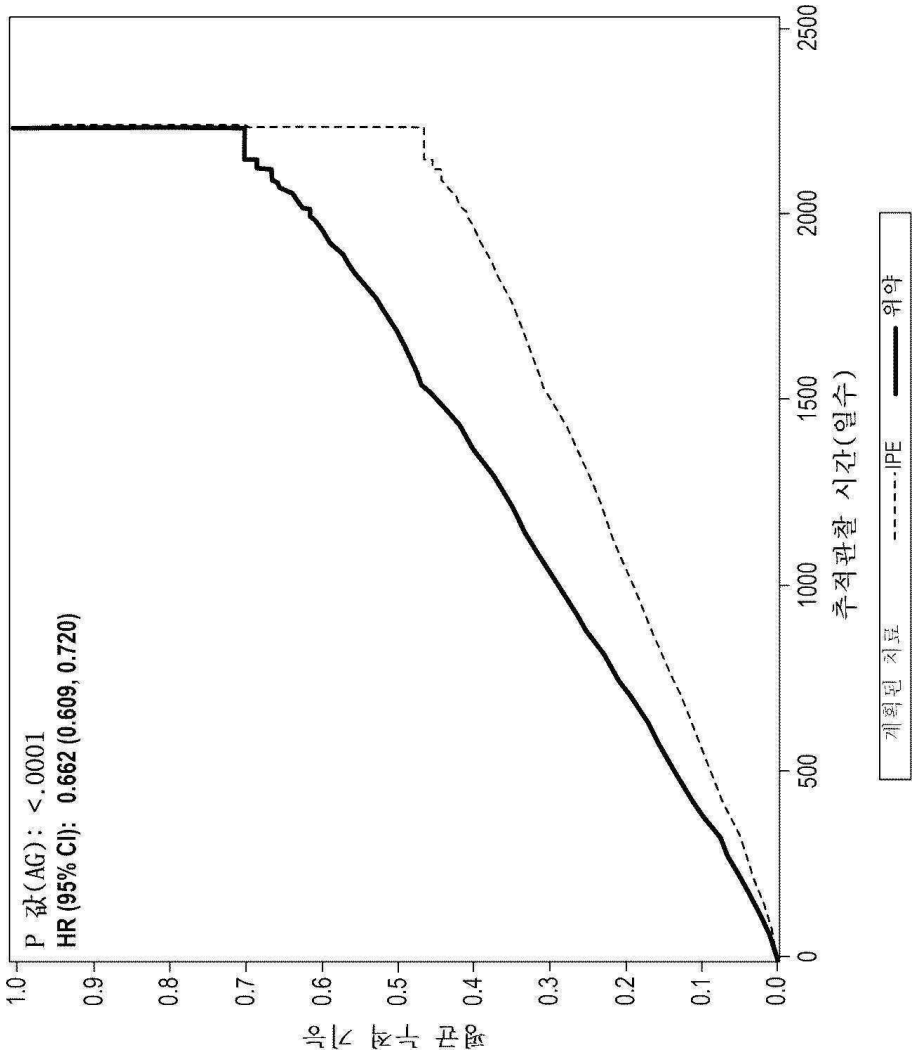
도면17


사건의 수
1,500
1,000
500
0
위약
1,724
360
463
901
이코사펜틸 에틸
1,185
181
299
705
-179
-164
-196
추가 사건
RR 0.50
95% CI (0.42 – 0.59)
제2 사건
HR 0.72
95% CI (0.68 – 0.83)
제1 사건
HR 0.75
95% CI (0.68 – 0.83)
사건
1st
2nd
3rd + 사건

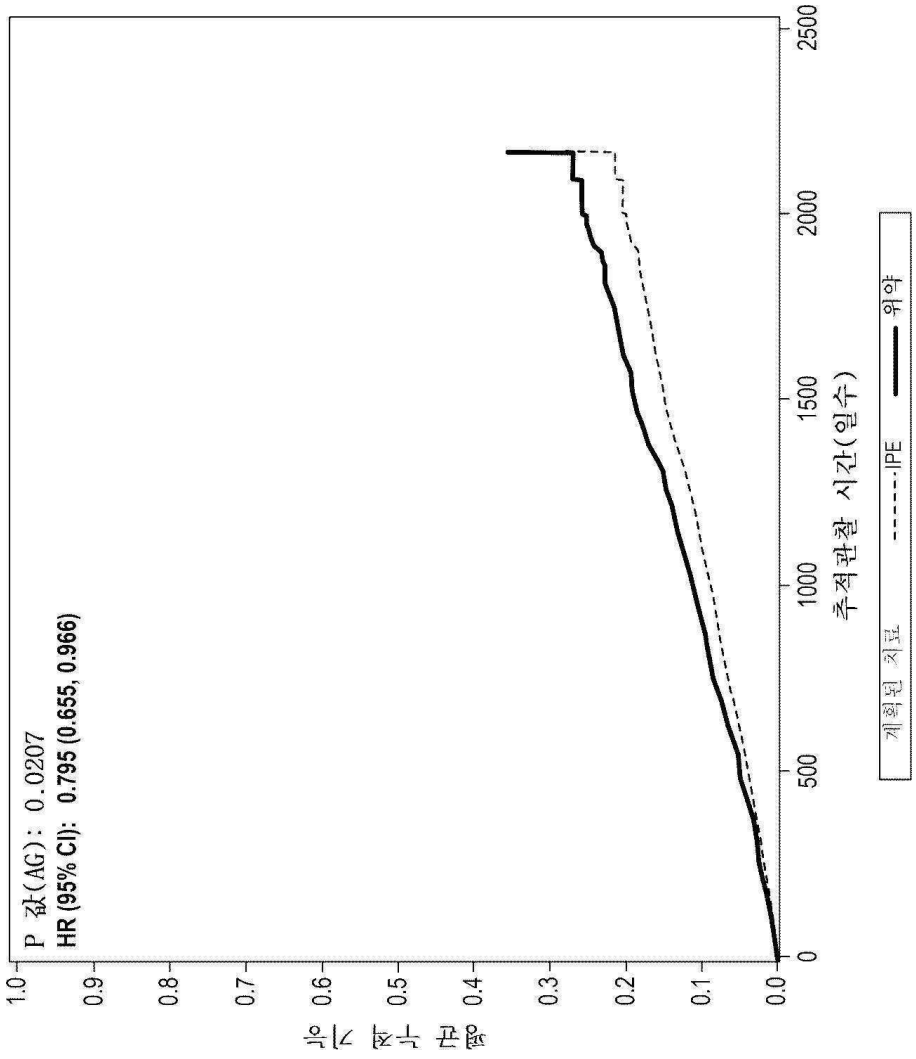
도면18


P 값(AG) : <.0001
HR (95% CI): 0.684 (0.633, 0.738)
평균 누적 기능
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
추적관찰 시간(일수)
개회된 치료
IPE
위약

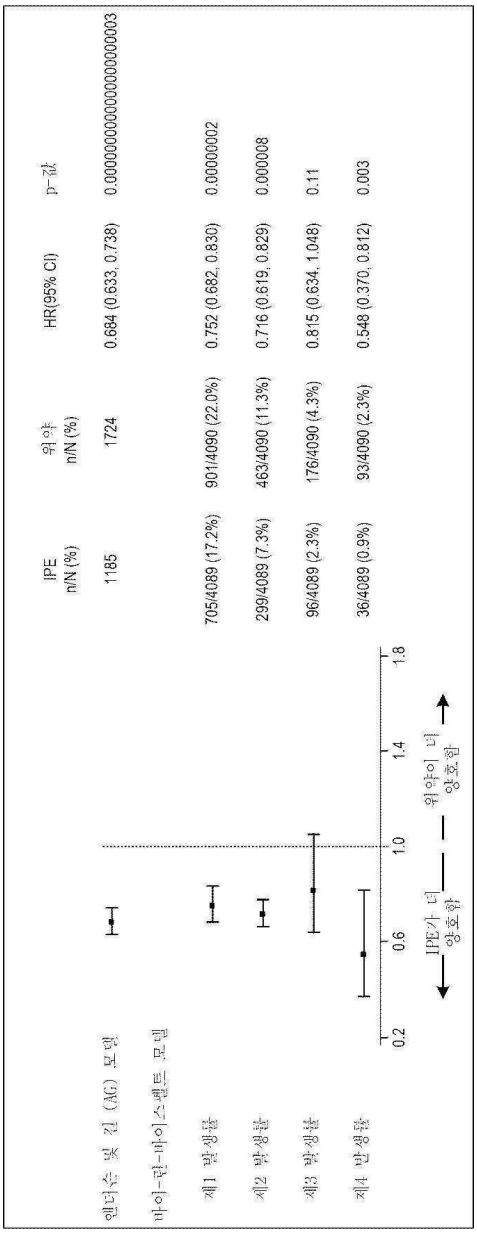
도면19


P 값(AG): <.0001
HR (95% CI): 0.662 (0.609, 0.720)
평균 누적 기능
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
추적관찰 시간(일수)
개월된 치료
IPE
위약

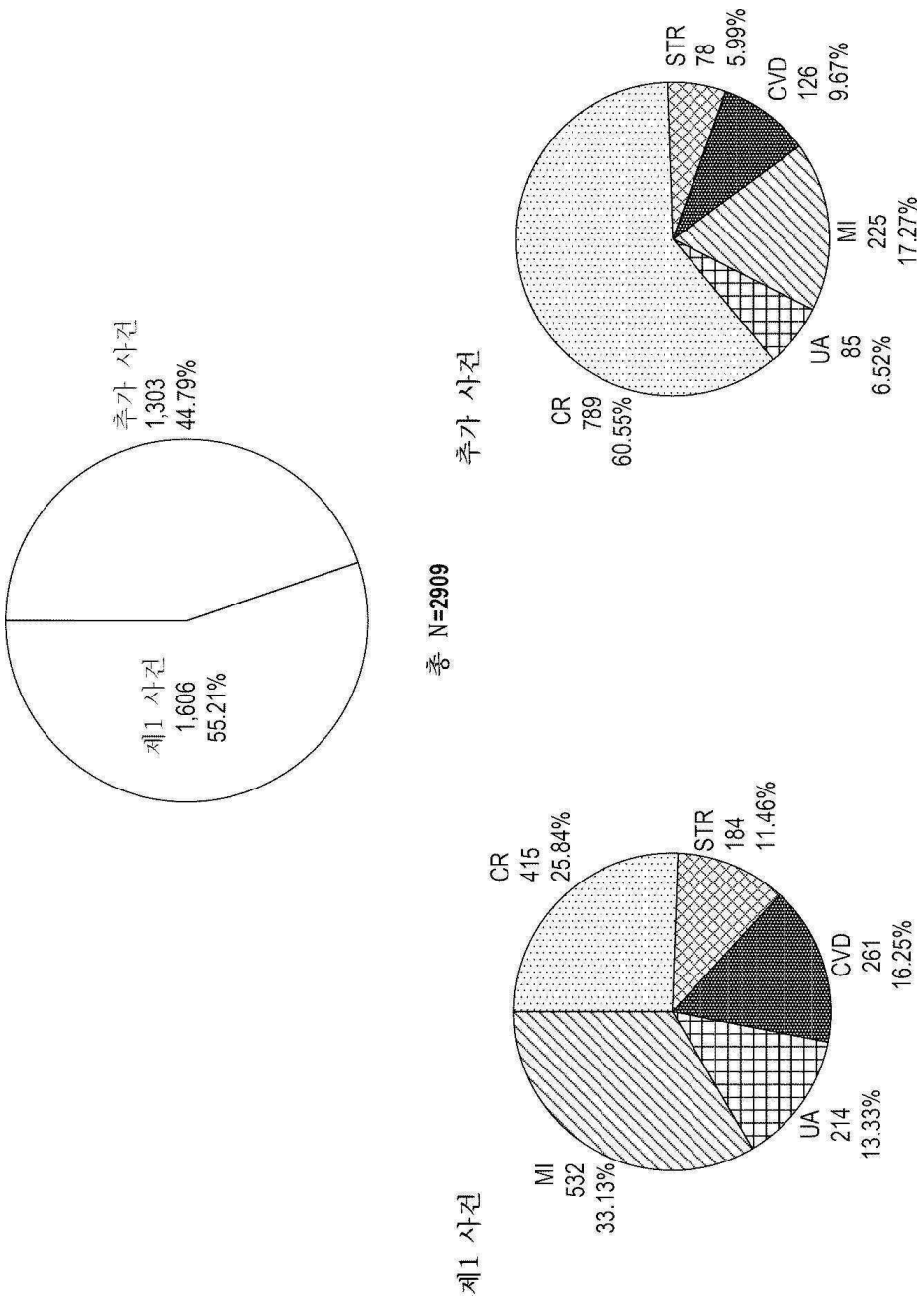
도면20


P 값(AG): 0.0207
HR (95% CI): 0.795 (0.655, 0.966)
평균 누적 기능
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
추적관찰 시간(일수)
개화된 치료
IPE
위약

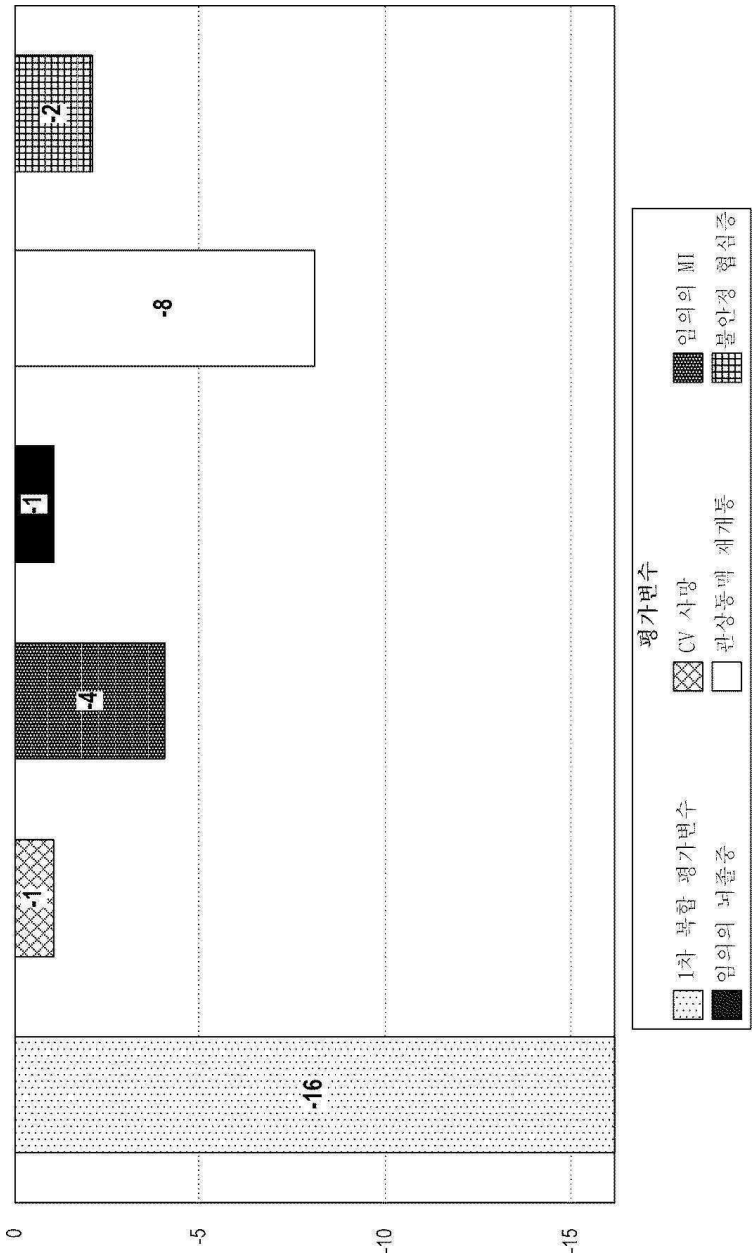
도면21


IPE n/N (%)
위 약 n/N (%)
HR(95% CI)
p-값
앤더슨 및 길 (AG) 모델
1185
1724
0.684 (0.633, 0.738)
0.00000000000000000003
마이-탄-바이스샐트 모델
제1 발생률
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.752 (0.682, 0.830)
0.00000002
제2 발생률
299/4089 (7.3%)
463/4090 (11.3%)
0.716 (0.619, 0.829)
0.000008
제3 발생률
96/4089 (2.3%)
176/4090 (4.3%)
0.815 (0.634, 1.048)
0.11
제4 발생률
36/4089 (0.9%)
93/4090 (2.3%)
0.548 (0.370, 0.812)
0.003
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
IPE가 더 효과적
위 약이 더 효과적

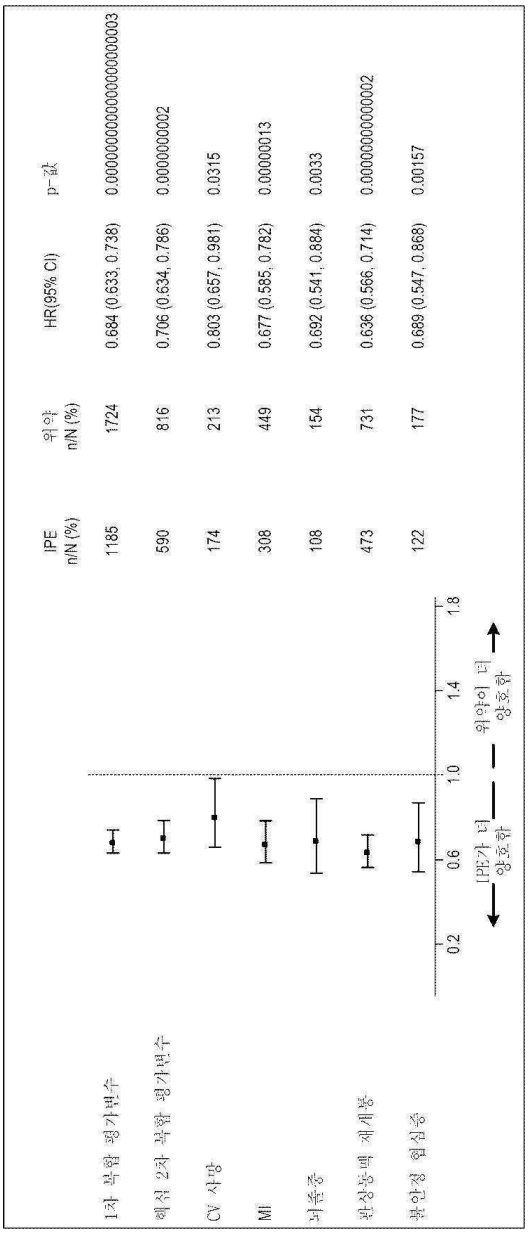
도면22


추가 사건
1,303
44.79%
제1 사건
1,606
55.21%
총 N=2909
추가 사건
STR
78
5.99%
CVD
126
9.67%
MI
225
17.27%
UA
85
6.52%
CR
789
60.55%
제1 사건
CR
415
25.84%
STR
184
11.46%
CVD
261
16.25%
UA
214
13.33%
MI
532
33.13%

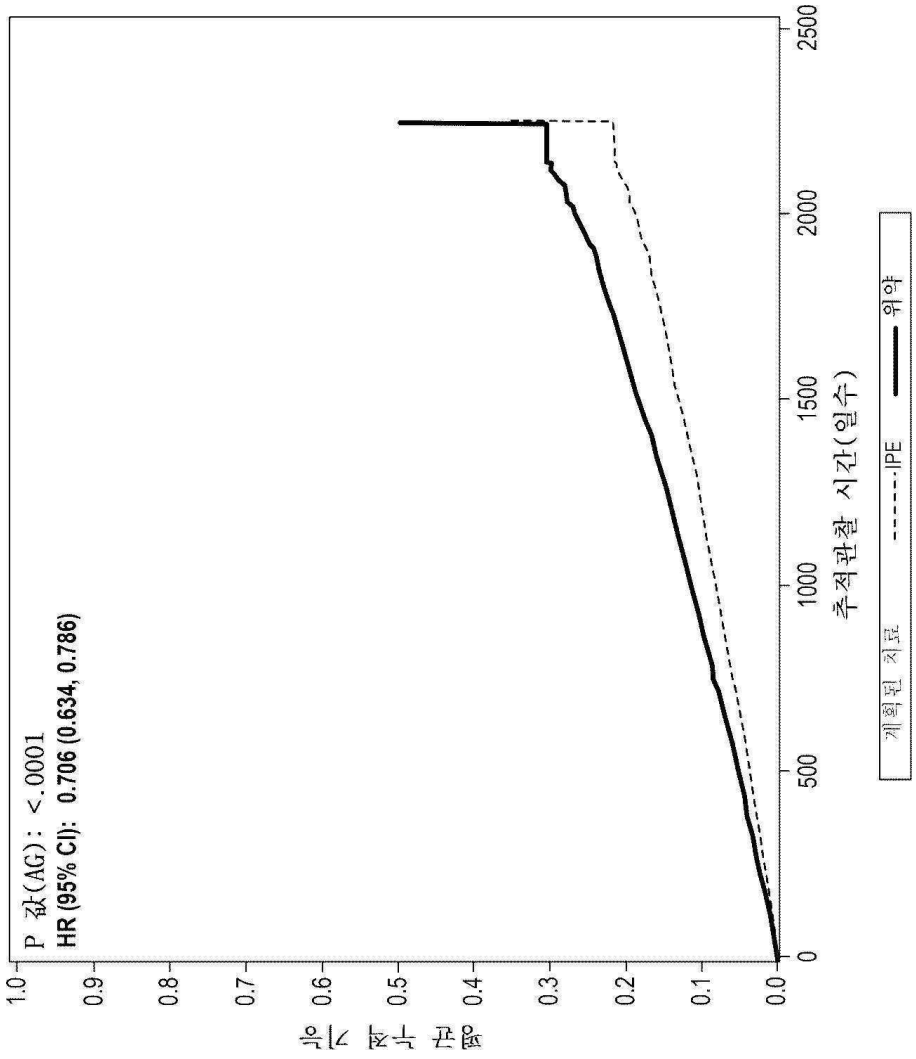
도면23


0
-5
-10
-15
-16
-1
-4
-1
-8
-2
평가변수
1차 복합 평가변수
입의의 뇌졸중
CV 사망
관상동맥 재개통
입의의 MI
불안정 협심증

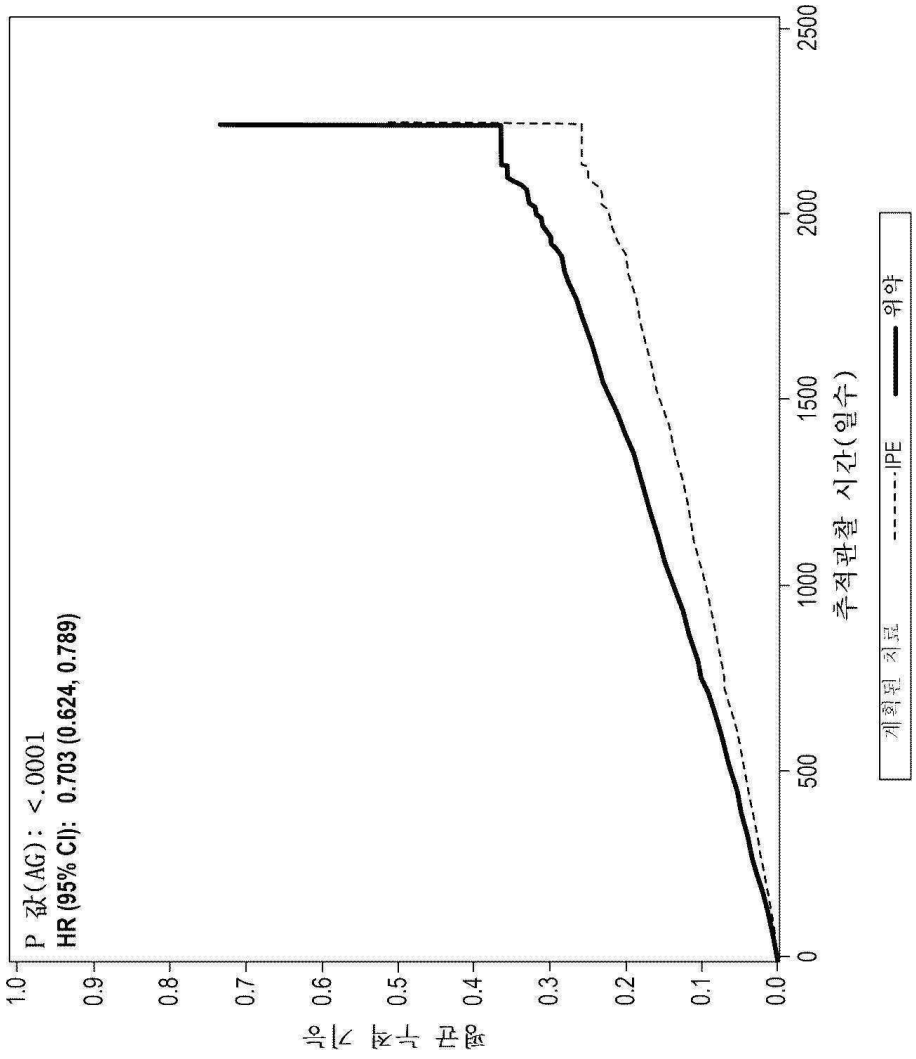
도면24


IPE n/N (%)
위약 n/N (%)
HR(95% CI)
p-값
1차 복합 평가변수
1185
1724
0.684 (0.633, 0.738)
0.000000000000000000003
해칙 2차 복합 평가변수
590
816
0.706 (0.634, 0.786)
0.0000000002
CV 사망
174
213
0.803 (0.657, 0.981)
0.0315
MI
308
449
0.677 (0.585, 0.782)
0.00000013
뇌졸중
108
154
0.692 (0.541, 0.884)
0.0033
관상동맥 재개통
473
731
0.636 (0.566, 0.714)
0.000000000002
불안정 협심증
122
177
0.689 (0.547, 0.868)
0.00157
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
[PE가 더 양호함
위약이 더 양호함

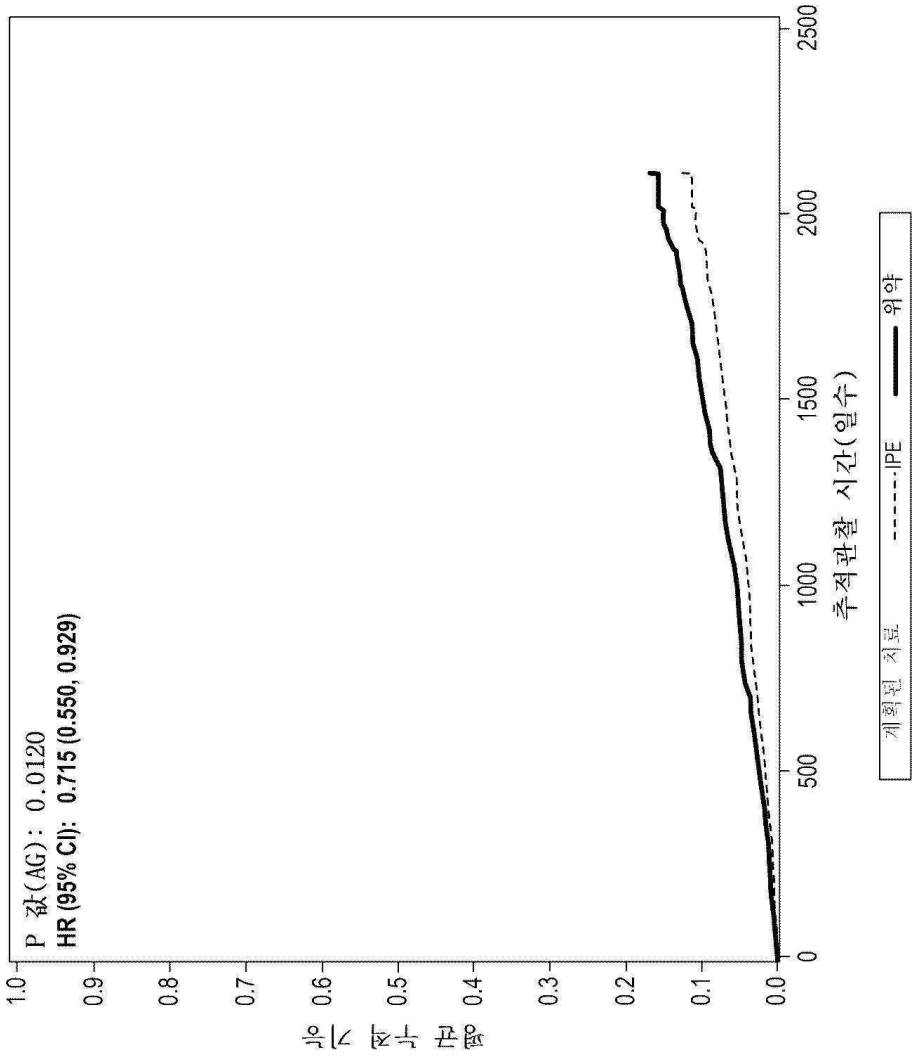
도면25


P 값(AG): <.0001
HR (95% CI): 0.706 (0.634, 0.786)
평균 누적 기능
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
추적관찰 시간(일수)
개월된 치료
IPE
위약

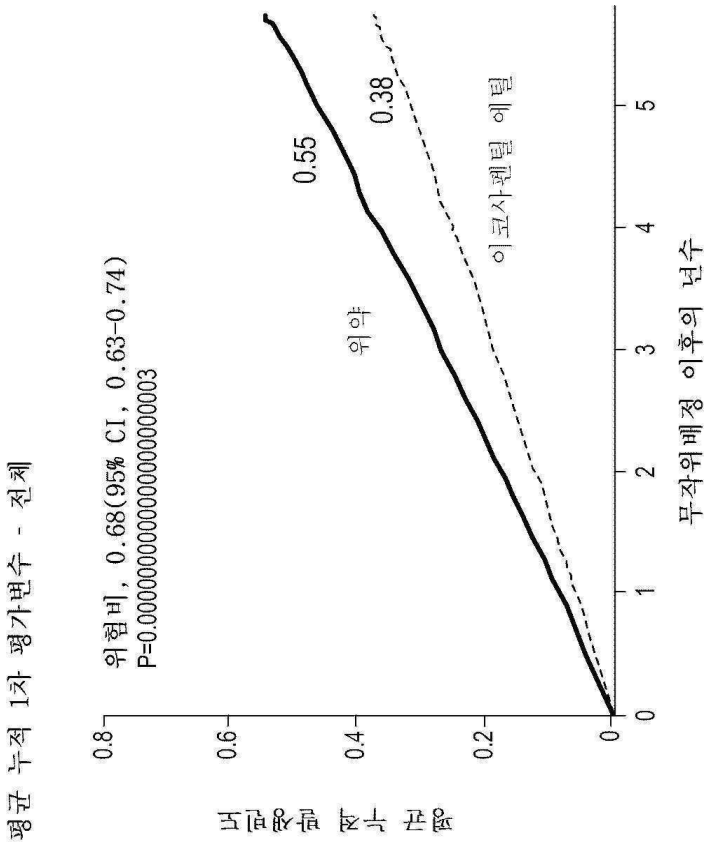
도면26


P 값(AG) : <.0001
HR (95% CI): 0.703 (0.624, 0.789)
평균 누적 기능
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
추적관찰 시간(일수)
개화된 치료
IPE
위약

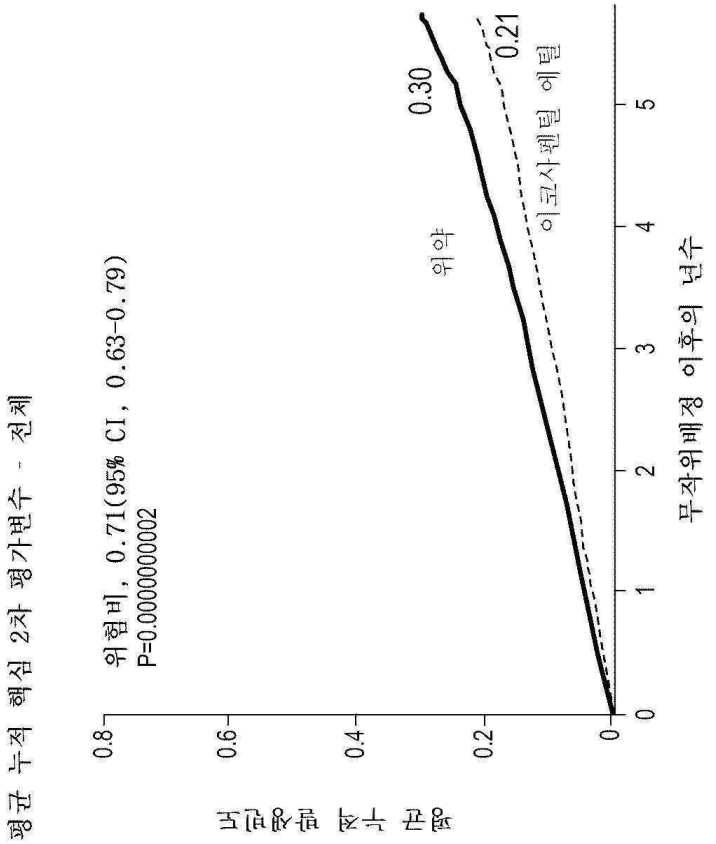
도면27


P 값(AG): 0.0120
HR (95% CI): 0.715 (0.550, 0.929)
평균 누적 기능
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
추적관찰 시간(일수)
개회흔 치료
IPE
위약

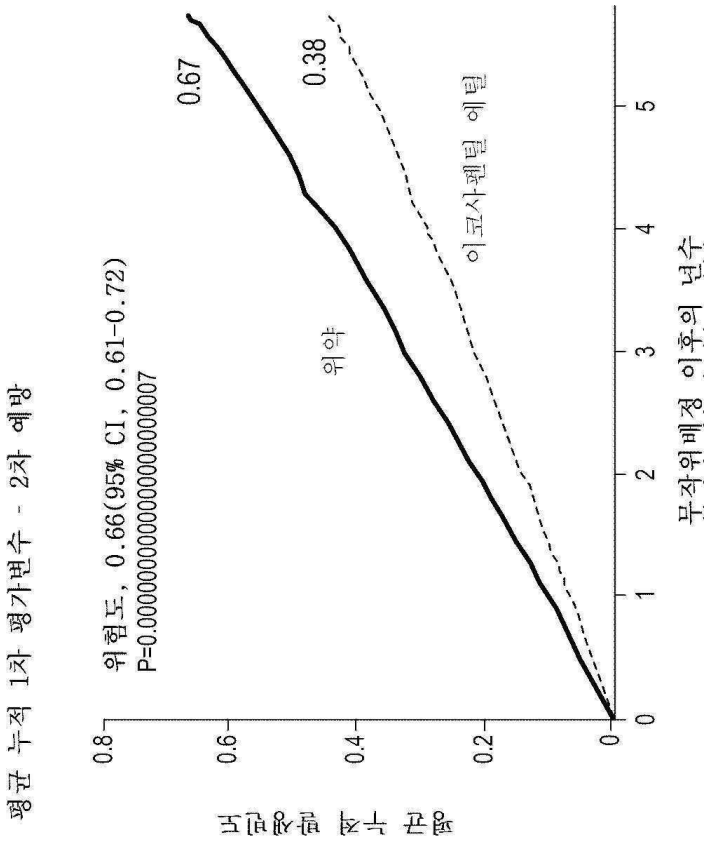
도면28


평균 누적 1차 평가변수 - 전체
위험비, 0.68(95% CI, 0.63-0.74)
P=0.00000000000000000000003
0.55
0.38
위약
이코사펜틸 에틸
평균 누적 발생빈도
무작위배정 이후의 년수

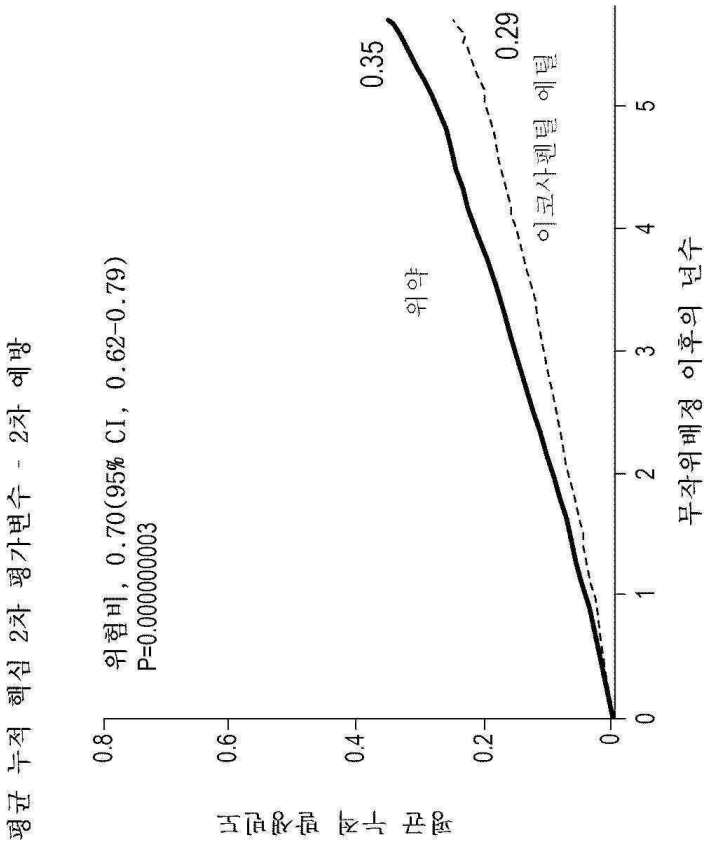
도면29


평균 누적 핵심 2차 평가변수 - 전체
위험비, 0.71(95% CI, 0.63-0.79)
P=0.0000000002
0.30
0.21
위약
이코사펜틸 에틸
평균 누적 발생빈도
무작위배정 이후의 년수

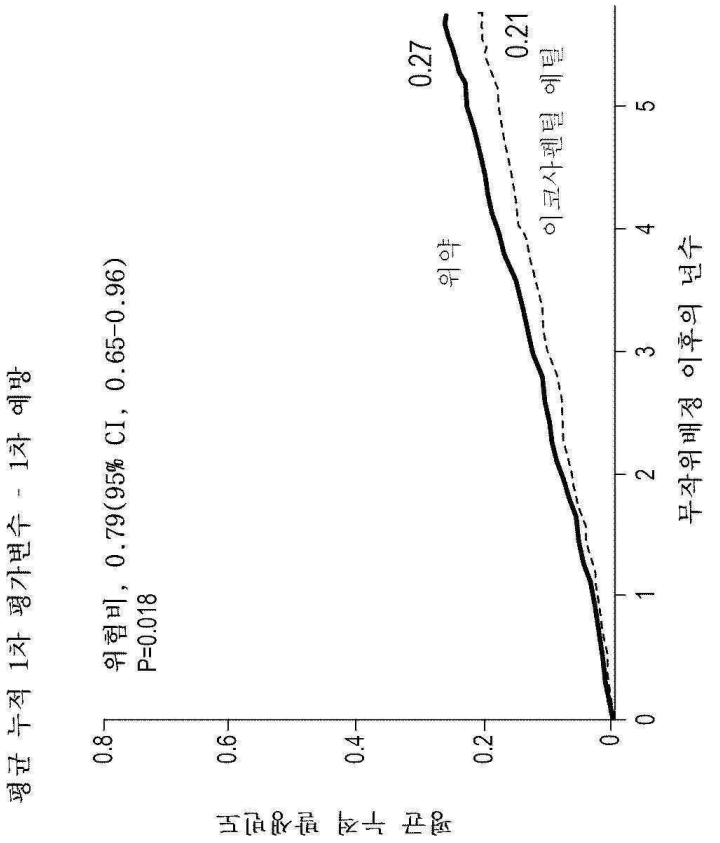
도면30


평균 누적 1차 평가변수 - 2차 예방
위험도, 0.66(95% CI, 0.61-0.72)
P=0.00000000000000000007
0.67
0.38
위약
이코사펜틸 에틸
평균 누적 발생빈도
무작위배정 이후의 년수
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
2
3
4
5

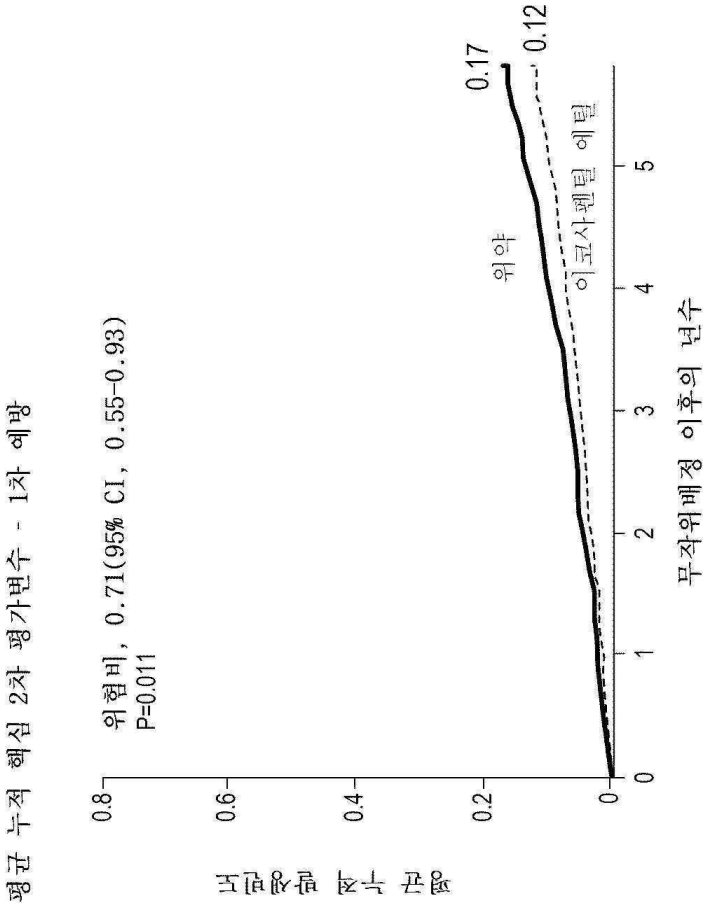
도면31


평균 누적 핵심 2차 평가변수 - 2차 예방
위험비, 0.70(95% CI, 0.62-0.79)
P=0.000000003
0.35
0.29
위약
이코사펜틸 에틸
평균 누적 발생빈도
무작위배정 이후의 년수
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
2
3
4
5

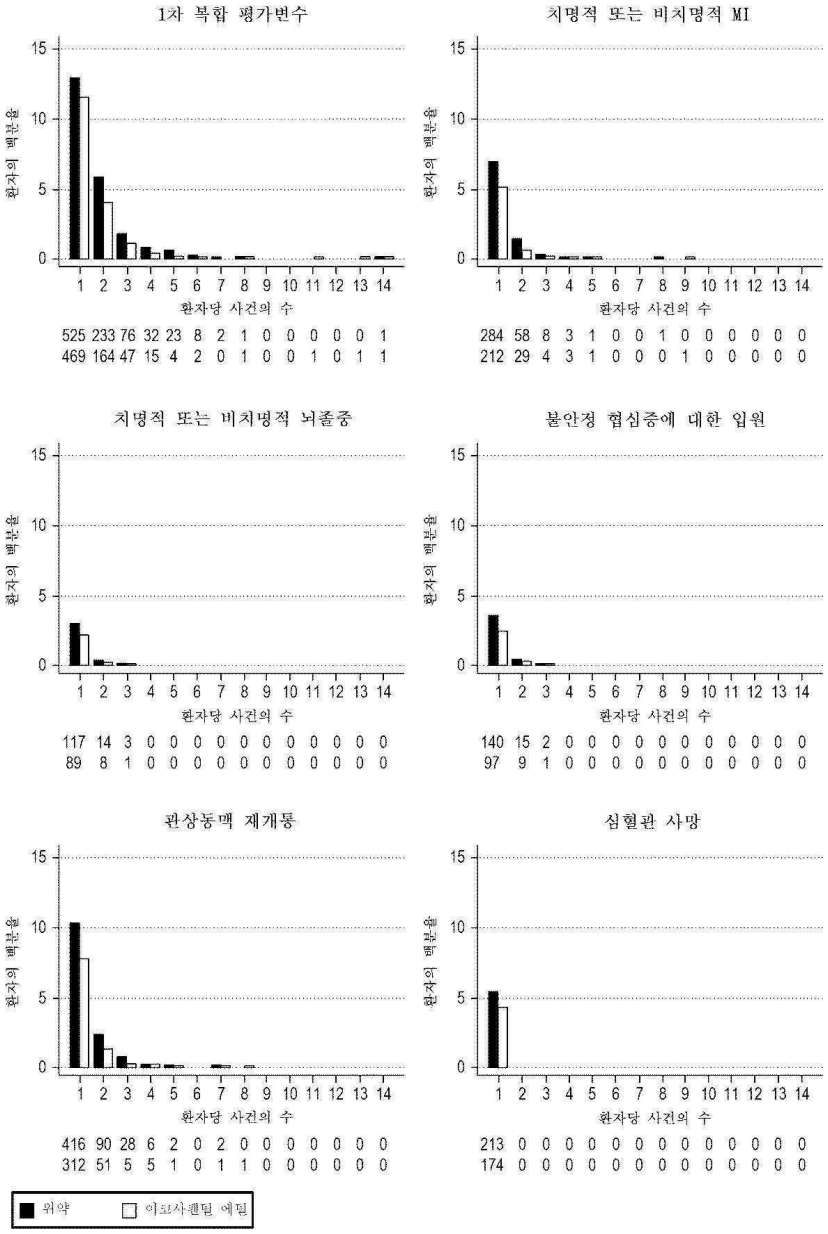
도면32


평균 누적 1차 평가변수 - 1차 예방
위험비, 0.79(95% CI, 0.65-0.96)
P=0.018
평균 누적 발생빈도
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0.27
0.21
위약
이코사펜틸 에틸
0
1
2
3
4
5
무작위배정 이후의 년수

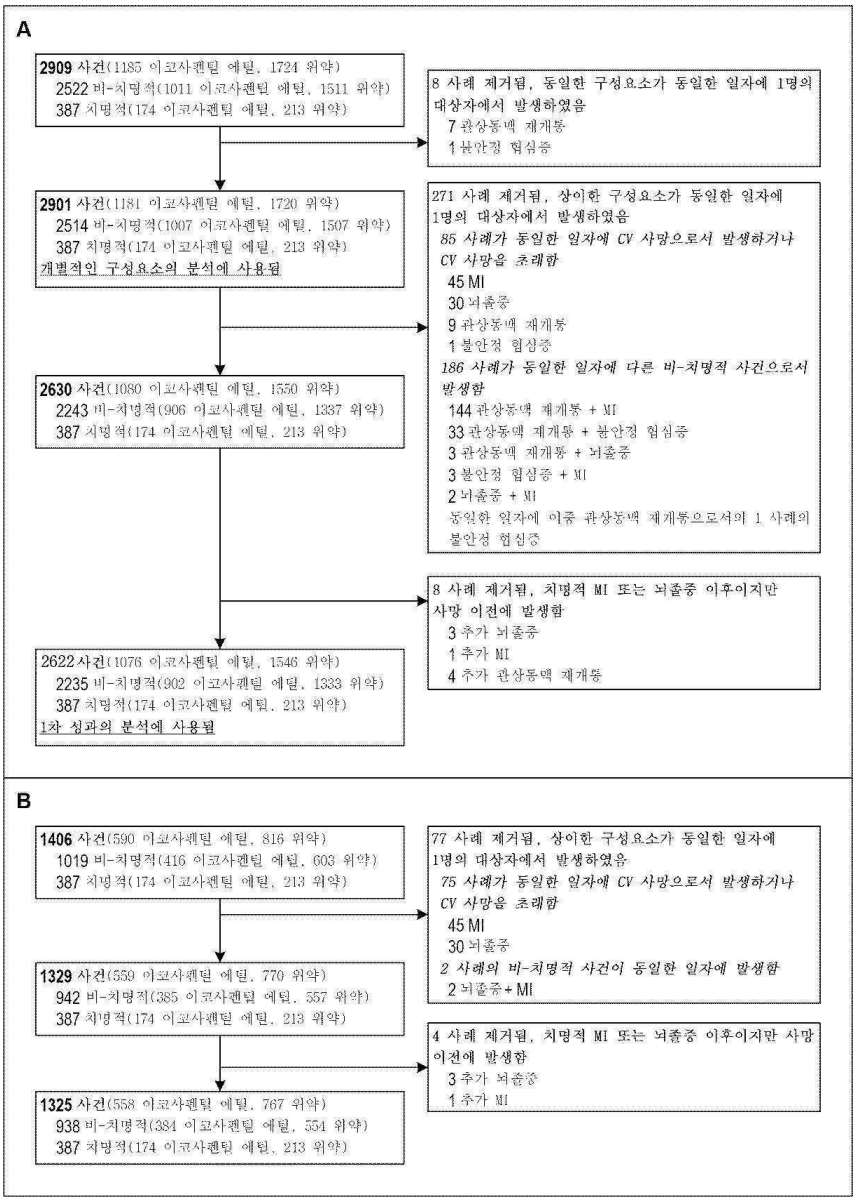
도면33


평균 누적 발생빈도
0.8
0.6
0.4
0.2
0
위험비, 0.71(95% CI, 0.55-0.93)
P=0.011
0.17
0.12
위약
이코사펜틸 에틸
0
1
2
3
4
5
무작위배정 이후의 년수
평균 누적 발생빈도 - 1차 예방

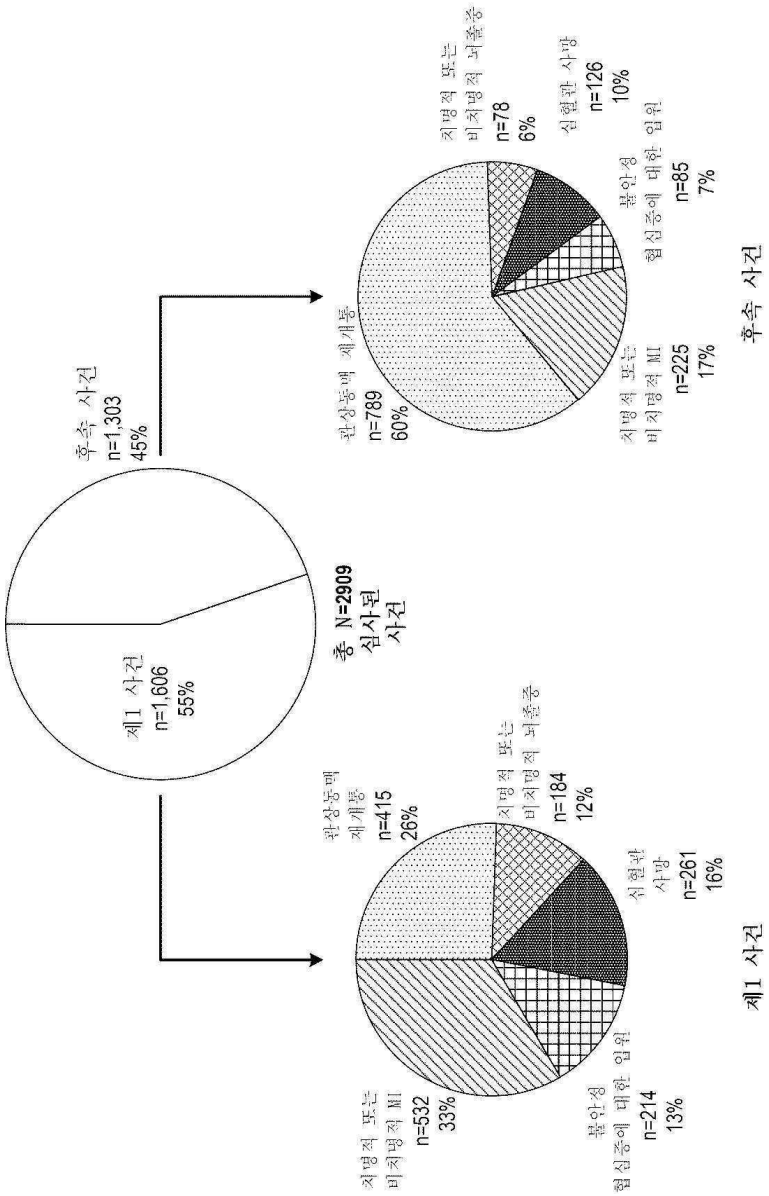
도면34


1차 복합 평가변수
치명적 또는 비치명적 MI
치명적 또는 비치명적 뇌졸중
불안정 협심증에 대한 입원
관상동맥 재개통
심혈관 사망
환자의 백분율
환자당 사건의 수
525 233 76 32 23 8 2 1 0 0 0 0 0 1
469 164 47 15 4 2 0 1 0 0 1 0 1 1
284 58 8 3 1 0 0 1 0 0 0 0 0 0
212 29 4 3 1 0 0 0 1 0 0 0 0 0
117 14 3 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
89 8 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
140 15 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
97 9 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
416 90 28 6 2 0 2 0 0 0 0 0 0 0
312 51 5 5 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0
213 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
174 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
위약
아르사퀀딜 에틸

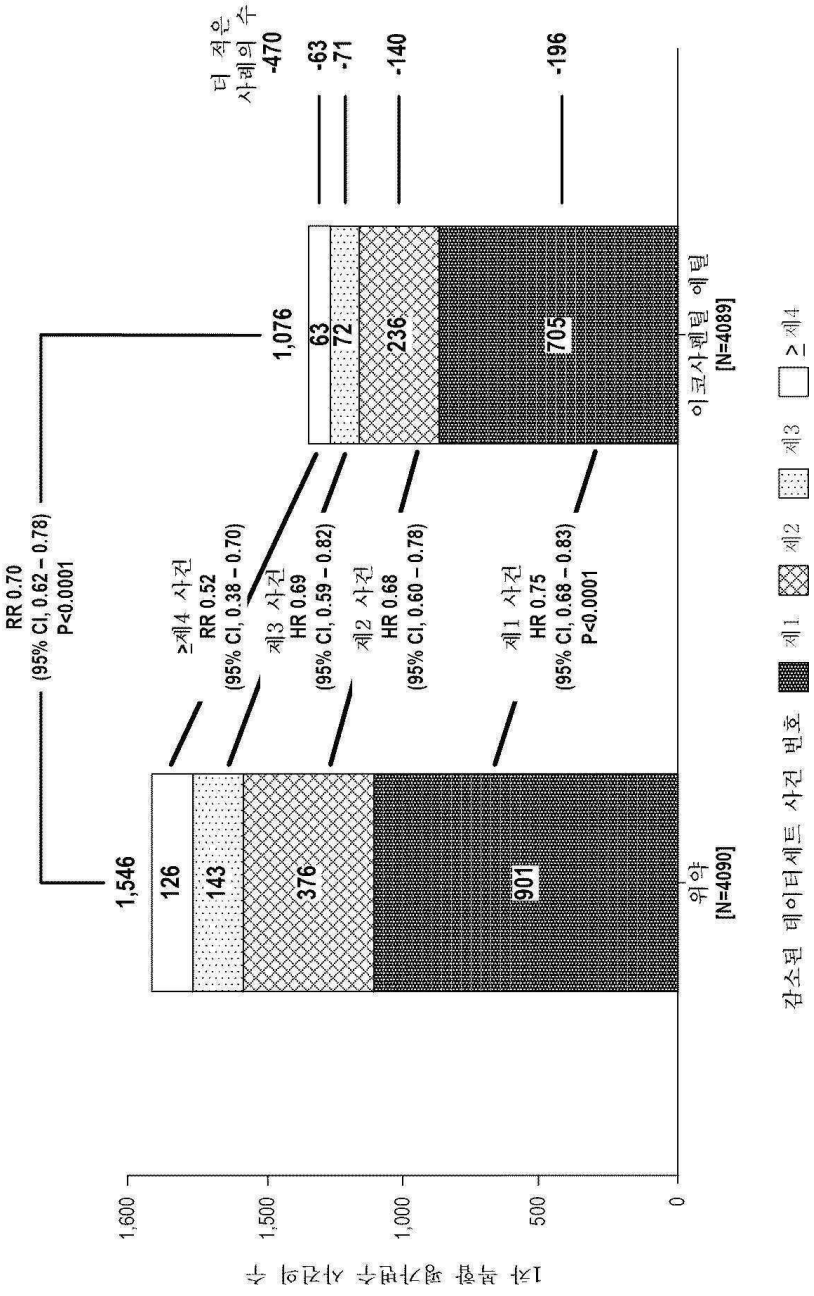
도면35


A
2909 사건(1185 이코사펜틸 에틸, 1724 위약)
2522 비-치명적(1011 이코사펜틸 에틸, 1511 위약)
387 치명적(174 이코사펜틸 에틸, 213 위약)
8 사례 제거됨, 동일한 구성요소가 동일한 일자에 1명의 대상자에서 발생하였음
7 관상동맥 재개통
1 불안정 협심증
2901 사건(1181 이코사펜틸 에틸, 1720 위약)
2514 비-치명적(1007 이코사펜틸 에틸, 1507 위약)
387 치명적(174 이코사펜틸 에틸, 213 위약)
개별적인 구성요소의 분석에 사용됨
271 사례 제거됨, 상이한 구성요소가 동일한 일자에 1명의 대상자에서 발생하였음
85 사례가 동일한 일자에 CV 사망으로서 발생하거나 CV 사망을 초래함
45 MI
30 뇌졸중
9 관상동맥 재개통
1 불안정 협심증
186 사례가 동일한 일자에 다른 비-치명적 사건으로서 발생함
144 관상동맥 재개통 + MI
33 관상동맥 재개통 + 불안정 협심증
3 관상동맥 재개통 + 뇌졸중
3 불안정 협심증 + MI
2 뇌졸중 + MI
동일한 일자에 이중 관상동맥 재개통으로서의 1 사례의 불안정 협심증
2630 사건(1080 이코사펜틸 에틸, 1550 위약)
2243 비-치명적(906 이코사펜틸 에틸, 1337 위약)
387 치명적(174 이코사펜틸 에틸, 213 위약)
8 사례 제거됨, 치명적 MI 또는 뇌졸중 이후이지만 사망 이전에 발생함
3 추가 뇌졸중
1 추가 MI
4 추가 관상동맥 재개통
2622 사건(1076 이코사펜틸 에틸, 1546 위약)
2235 비-치명적(902 이코사펜틸 에틸, 1333 위약)
387 치명적(174 이코사펜틸 에틸, 213 위약)
1차 성과의 분석에 사용됨
B
1406 사건(590 이코사펜틸 에틸, 816 위약)
1019 비-치명적(416 이코사펜틸 에틸, 603 위약)
387 치명적(174 이코사펜틸 에틸, 213 위약)
77 사례 제거됨, 상이한 구성요소가 동일한 일자에 1명의 대상자에서 발생하였음
75 사례가 동일한 일자에 CV 사망으로서 발생하거나 CV 사망을 초래함
45 MI
30 뇌졸중
2 사례의 비-치명적 사건이 동일한 일자에 발생함
2 뇌졸중 + MI
1329 사건(559 이코사펜틸 에틸, 770 위약)
942 비-치명적(385 이코사펜틸 에틸, 557 위약)
387 치명적(174 이코사펜틸 에틸, 213 위약)
4 사례 제거됨, 치명적 MI 또는 뇌졸중 이후이지만 사망 이전에 발생함
3 추가 뇌졸중
1 추가 MI
1325 사건(558 이코사펜틸 에틸, 767 위약)
938 비-치명적(384 이코사펜틸 에틸, 554 위약)
387 치명적(174 이코사펜틸 에틸, 213 위약)

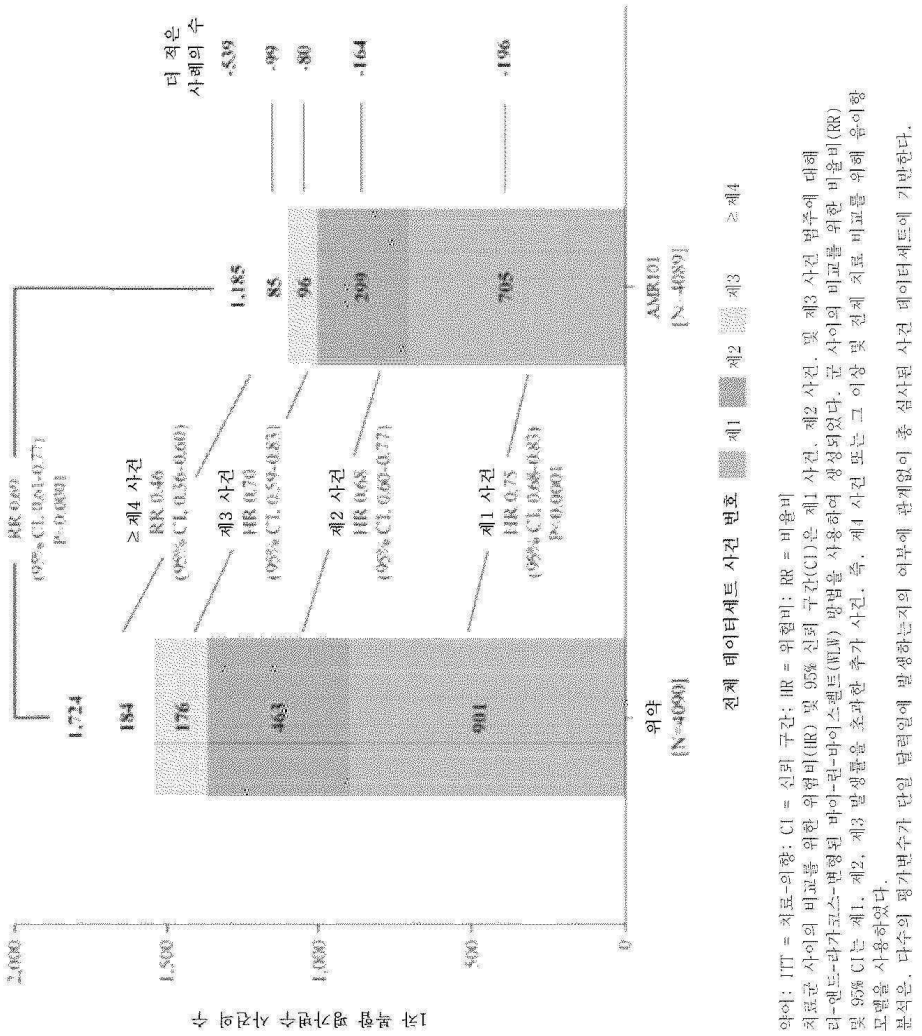
도면36


총 N=2909
심사된
사건
제1 사건
n=1,606
55%
후속 사건
n=1,303
45%
관상동맥 재개통
n=415
26%
치명적 또는
비치명적 뇌졸중
n=184
12%
심혈관
사망
n=261
16%
불안성
협심증에 대한 입원
n=214
13%
치명적 또는
비치명적 MI
n=532
33%
제1 사건
관상동맥 재개통
n=789
60%
치명적 또는
비치명적 뇌졸중
n=78
6%
심혈관 사망
n=126
10%
불안성
협심증에 대한 입원
n=85
7%
치명적 또는
비치명적 MI
n=225
17%
후속 사건

도면37a


더 적은 사례의 수
-470
-63
-71
-140
-196
RR 0.70
(95% CI, 0.62 – 0.78)
P<0.0001
1,546
126
143
376
901
1,076
63
72
236
705
≥제4 사건
RR 0.52
(95% CI, 0.38 – 0.70)
제3 사건
HR 0.69
(95% CI, 0.59 – 0.82)
제2 사건
HR 0.68
(95% CI, 0.60 – 0.78)
제1 사건
HR 0.75
(95% CI, 0.68 – 0.83)
P<0.0001
위약
[N=4090]
이코사펜틸 에틸
[N=4089]
1,600
1,500
1,000
500
0
1차 복합 평가변수 사건의 수
감소된 데이터세트 사건 번호
제1
제2
제3
≥ 제4

도면37b

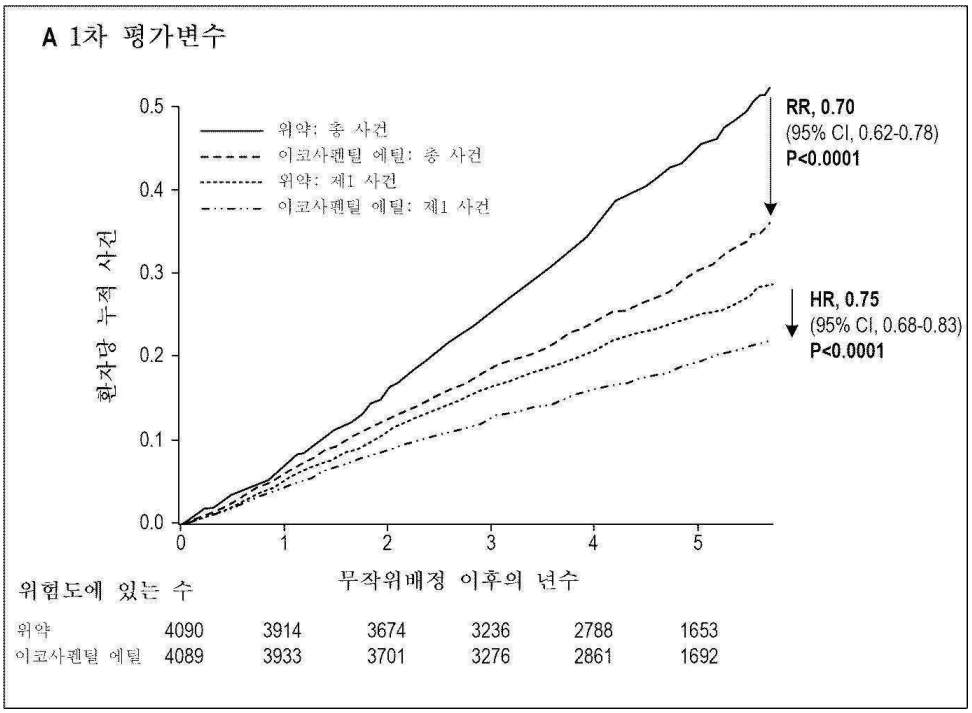


약어: ITT = 치료-의향; CI = 신뢰 구간; HR = 위험비; RR = 비율비

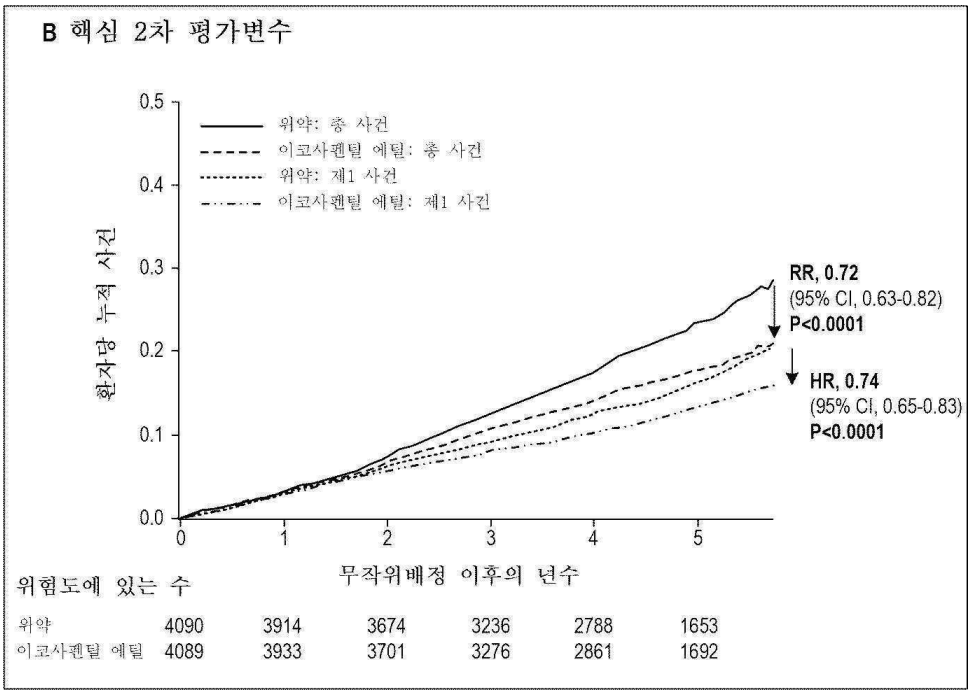
치료군 사이의 비교를 위한 위험비(HR) 및 95% 신뢰 구간(CI)은 제1 사건, 제2 사건, 및 제3 사건 발주에 대해 리-웬드-라가코스-변형된 바이-린-바이스렌트(WLW) 방법을 사용하여 생성되었다. 군 사이의 비교를 위한 비율비(RR) 및 95% CI는 제1, 제2, 제3 발생률을 초과한 추가 사건, 즉, 제4 사건 또는 그 이상 및 전체 치료 비교를 위해 음이항 모델을 사용하였다.

분석은, 다수의 평가변수가 단일 발력일에 발생하는지의 여부에 관계없이 총 심사된 사건 데이터세트에 기반한다.

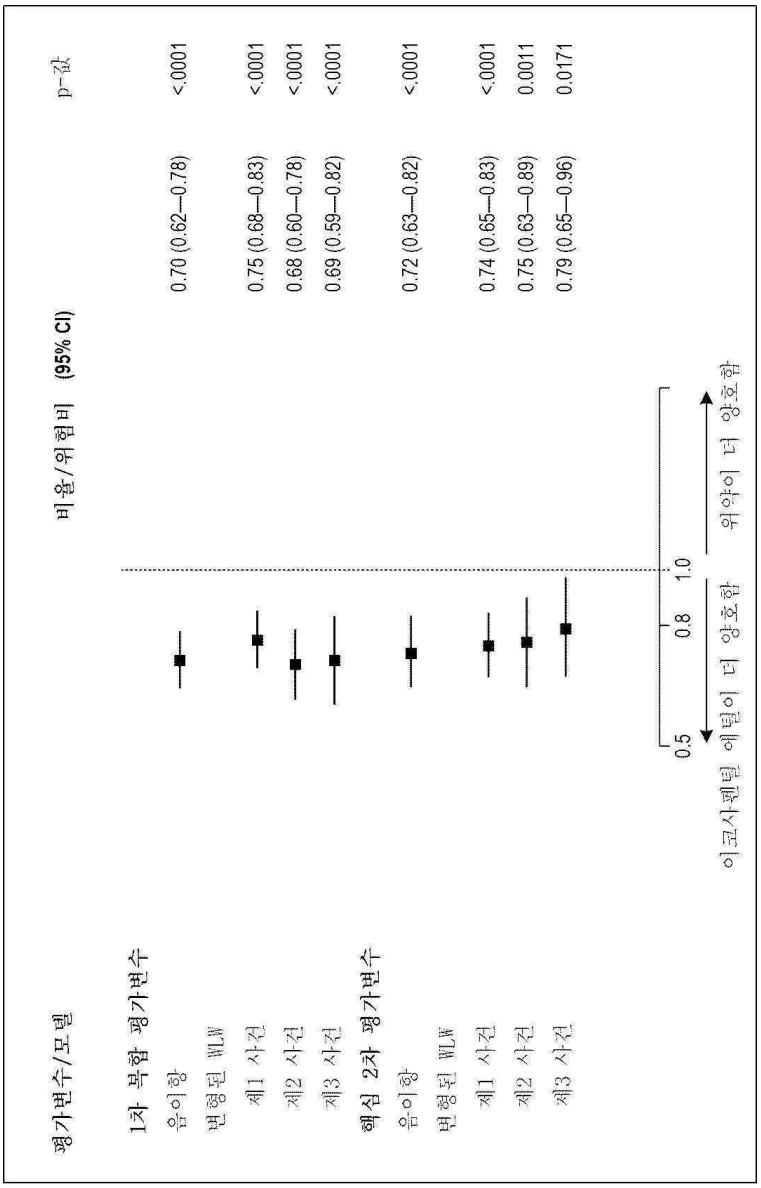
도면38a


A 1차 평가변수
위약: 총 사건
이코사펜틸 에틸: 총 사건
위약: 제1 사건
이코사펜틸 에틸: 제1 사건
환자당 누적 사건
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
1
2
3
4
5
무작위배정 이후의 년수
RR, 0.70
(95% CI, 0.62-0.78)
P<0.0001
HR, 0.75
(95% CI, 0.68-0.83)
P<0.0001
위험도에 있는 수
위약 4090 3914 3674 3236 2788 1653
이코사펜틸 에틸 4089 3933 3701 3276 2861 1692

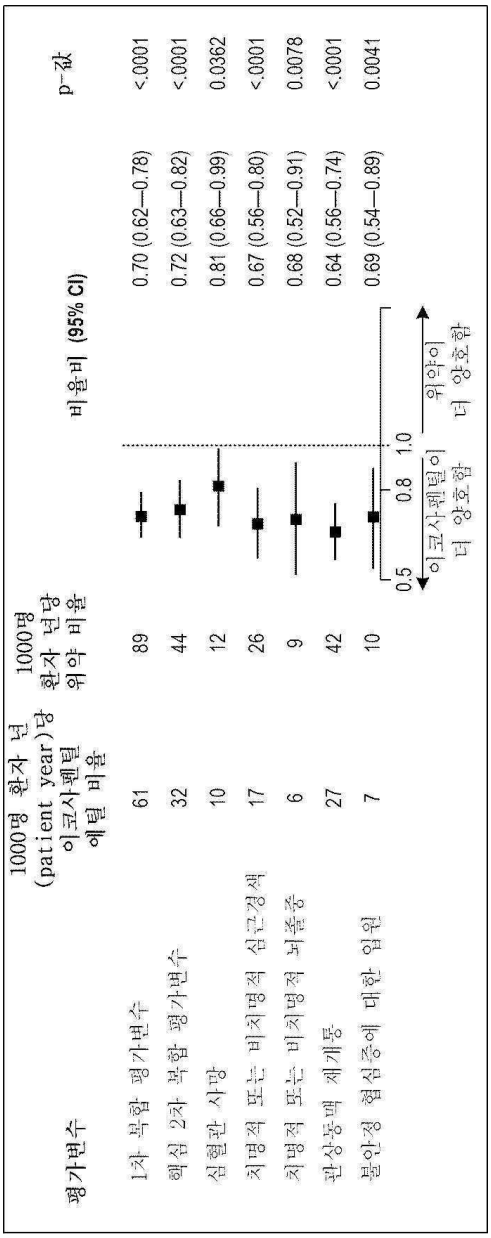
도면38b


B 핵심 2차 평가변수
위약: 총 사건
이코사펜틸 에틸: 총 사건
위약: 제1 사건
이코사펜틸 에틸: 제1 사건
환자당 누적 사건
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
1
2
3
4
5
무작위배정 이후의 년수
RR, 0.72
(95% CI, 0.63-0.82)
P<0.0001
HR, 0.74
(95% CI, 0.65-0.83)
P<0.0001
위험도에 있는 수
위약 4090 3914 3674 3236 2788 1653
이코사펜틸 에틸 4089 3933 3701 3276 2861 1692

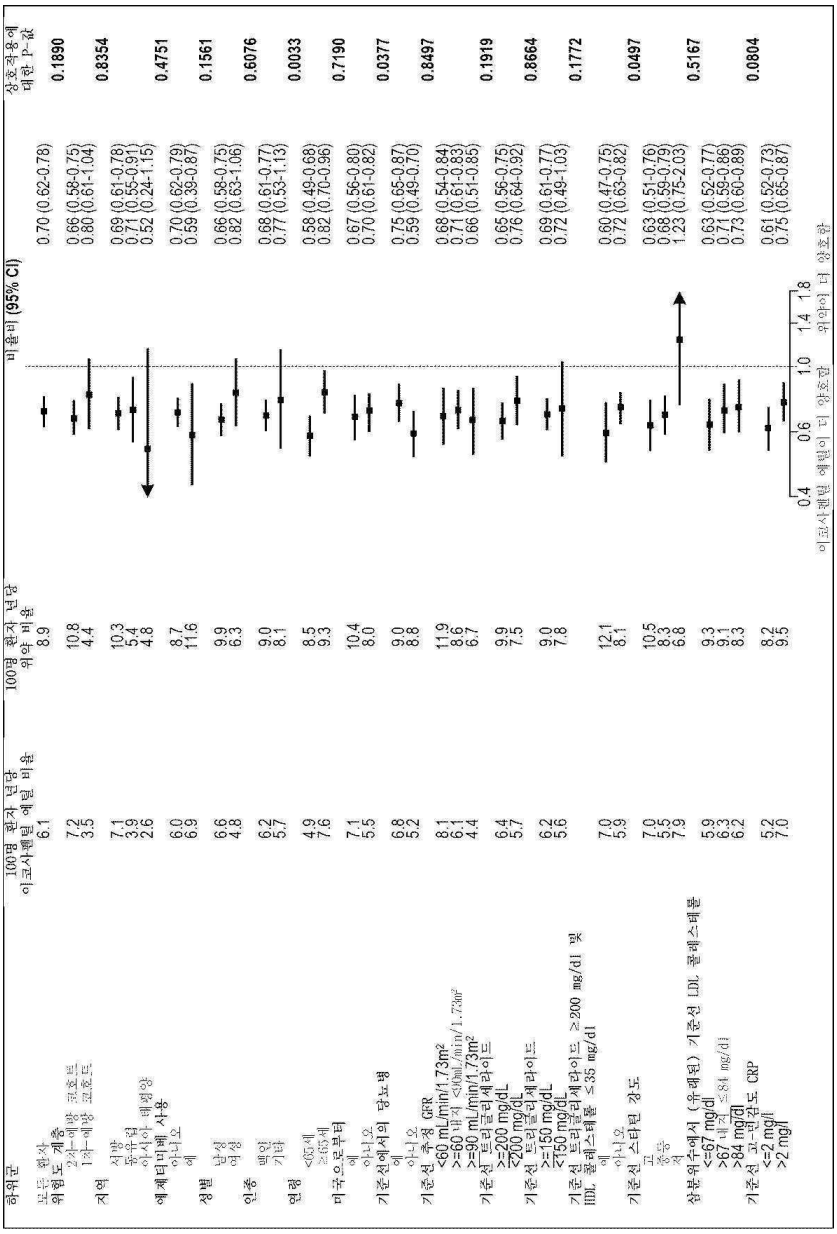
도면39


평가변수/모델
비율/위험비 (95% CI)
p-값
1차 복합 평가변수
음이항
0.70 (0.62—0.78)
<.0001
변형된 WLW
제1 사건
0.75 (0.68—0.83)
<.0001
제2 사건
0.68 (0.60—0.78)
<.0001
제3 사건
0.69 (0.59—0.82)
<.0001
핵심 2차 평가변수
음이항
0.72 (0.63—0.82)
<.0001
변형된 WLW
제1 사건
0.74 (0.65—0.83)
<.0001
제2 사건
0.75 (0.63—0.89)
0.0011
제3 사건
0.79 (0.65—0.96)
0.0171
0.5
0.8
1.0
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

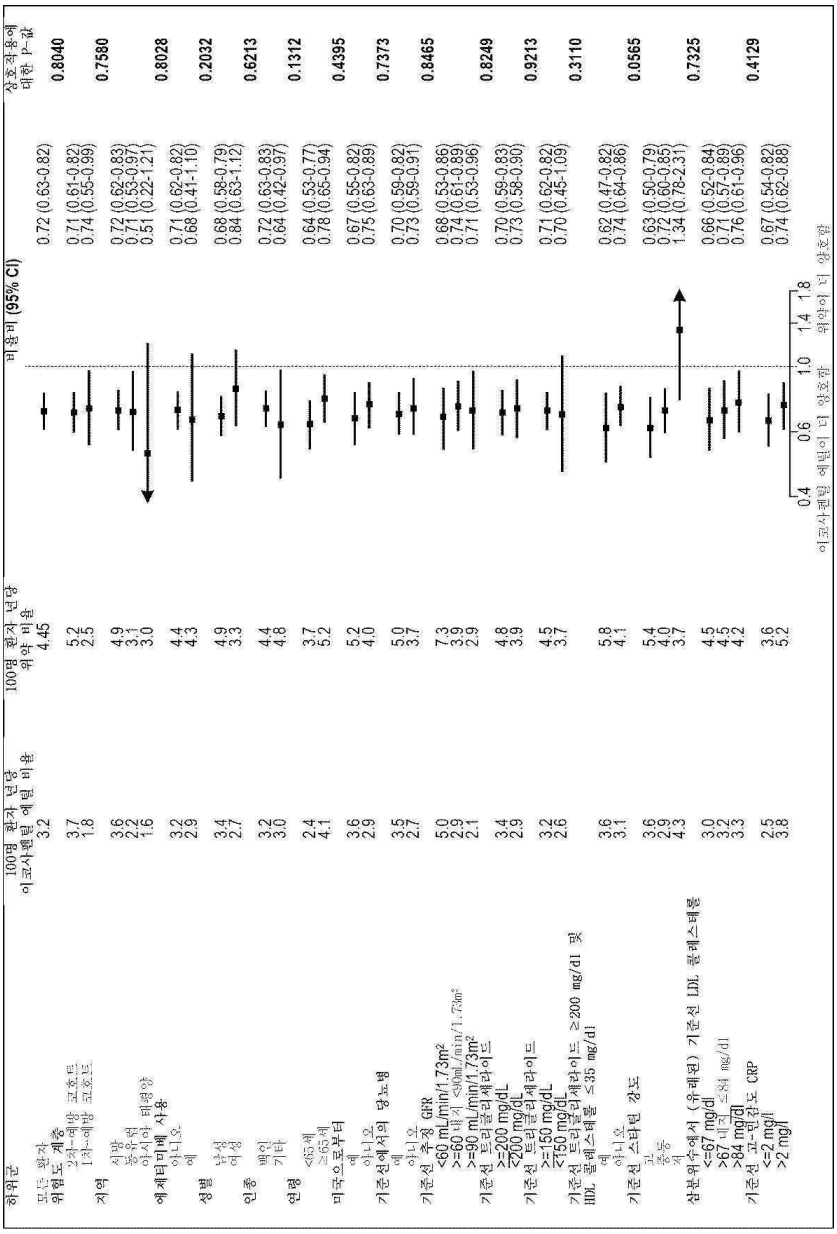
도면40


평가변수
1000명 환자 년 (patient year)당 이코사펜틸 에틸 비율
1000명 환자 년당 위약 비율
비율비 (95% CI)
p-값
1차 복합 평가변수 61 89 0.70 (0.62—0.78) <.0001
핵심 2차 복합 평가변수 32 44 0.72 (0.63—0.82) <.0001
심혈관 사망 10 12 0.81 (0.66—0.99) 0.0362
치명적 또는 비치명적 심근경색 17 26 0.67 (0.56—0.80) <.0001
치명적 또는 비치명적 뇌졸중 6 9 0.68 (0.52—0.91) 0.0078
관상동맥 재개통 27 42 0.64 (0.56—0.74) <.0001
불안정 협심증에 대한 입원 7 10 0.69 (0.54—0.89) 0.0041
0.5
0.8
1.0
이코사펜틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

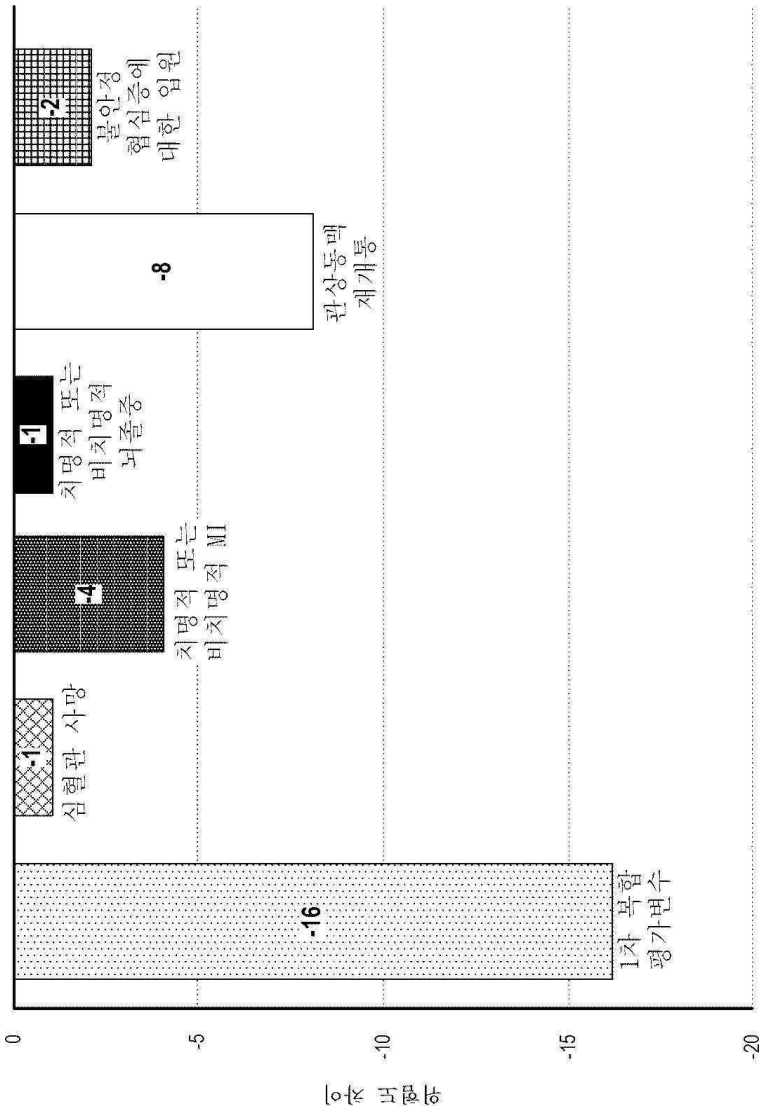
도면41a


하위군
100명 환자 년당 이코사펜탈 에틸 비율
100명 환자 년당 위약 비율
비율비 (95% CI)
상호작용에 대한 P-값
모든 환자 6.1 8.9 0.70 (0.62-0.78) 0.1890
위험도 계층
2차-예방 코호트 7.2 10.8 0.66 (0.58-0.75)
1차-예방 코호트 3.5 4.4 0.80 (0.61-1.04) 0.8354
지역 서방 7.1 10.3 0.69 (0.61-0.78)
동유럽 3.9 5.4 0.71 (0.55-0.91)
아시아 태평양 2.6 4.8 0.52 (0.24-1.15) 0.4751
메제티미베 사용 아니오 6.0 8.7 0.70 (0.62-0.79)
예 6.9 11.6 0.59 (0.39-0.87) 0.1561
성별 남성 6.6 9.9 0.66 (0.58-0.75)
여성 4.8 6.3 0.82 (0.63-1.06) 0.6076
인종 백인 6.2 9.0 0.68 (0.61-0.77)
기타 5.7 8.1 0.77 (0.53-1.13) 0.0033
연령 <65세 4.9 8.5 0.58 (0.49-0.68)
≥65세 7.6 9.3 0.82 (0.70-0.96) 0.7190
미국으로부터 예 7.1 10.4 0.67 (0.56-0.80)
아니오 5.5 8.0 0.70 (0.61-0.82) 0.0377
기준선에서의 당뇨병 예 6.8 9.0 0.75 (0.65-0.87)
아니오 5.2 8.8 0.59 (0.49-0.70) 0.8497
기준선 추정 GFR <60 mL/min/1.73m² 8.1 11.9 0.68 (0.54-0.84)
>=60 내지 <90 mL/min/1.73m² 6.1 8.6 0.71 (0.61-0.83)
>=90 mL/min/1.73m² 4.4 6.7 0.66 (0.51-0.85) 0.1919
기준선 트리글리세라이드 <200 mg/dL 6.4 9.9 0.65 (0.56-0.75)
≥200 mg/dL 5.7 7.5 0.76 (0.64-0.92) 0.8664
기준선 칼슘 <150 mg/dL 6.2 9.0 0.69 (0.61-0.77)
≥150 mg/dL 5.6 7.8 0.72 (0.49-1.03) 0.1772
기준선 트리글리세라이드 ≥200 mg/dl 및 HDL 콜레스테롤 ≤35 mg/dl 7.0 12.1 0.60 (0.47-0.75)
예 5.9 8.1 0.72 (0.63-0.82)
아니오 0.0497
기준선 스타틴 강도 고 7.0 10.5 0.63 (0.51-0.76)
중등 5.5 8.3 0.68 (0.59-0.79)
저 7.9 6.8 1.23 (0.75-2.03) 0.5167
삼분위수에서 (유래된) 기준선 LDL 콜레스테롤 <=67 mg/dl 5.9 9.3 0.63 (0.52-0.77)
>67 내지 ≤84 mg/dl 6.3 9.1 0.71 (0.59-0.86)
>84 mg/dl 6.2 8.3 0.73 (0.60-0.89) 0.0804
기준선 고-민감도 CRP <=2 mg/l 5.2 8.2 0.61 (0.52-0.73)
>2 mg/l 7.0 9.5 0.75 (0.65-0.87)
0.4 0.6 1.0 1.4 1.8
이코사펜탈 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

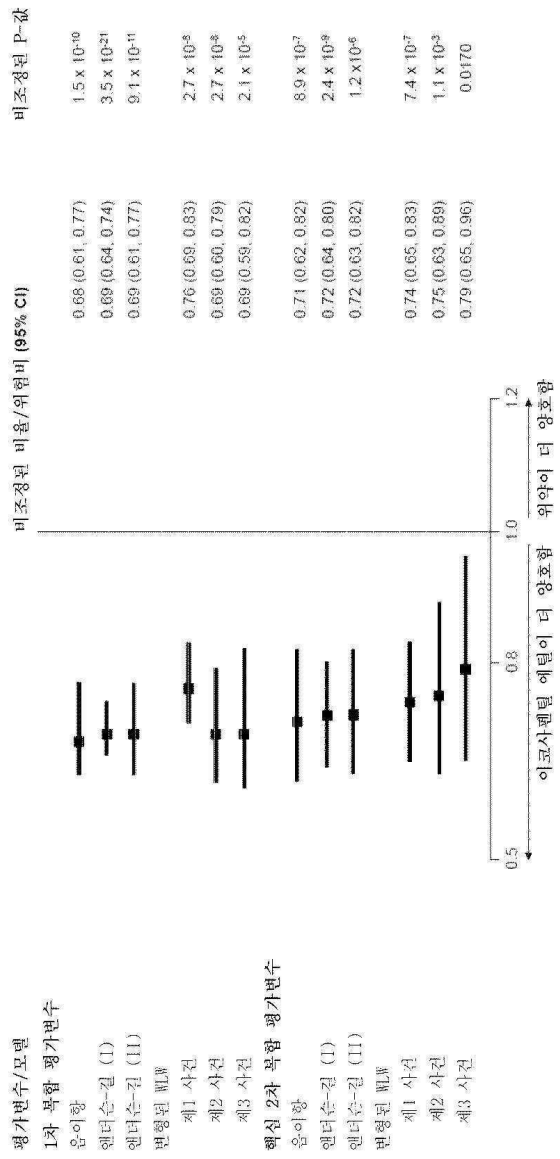
도면41b


하위군
100명 환자 년당
이코사펜탈 에틸 비율
100명 환자 년당
위약 비율
비율비 (95% CI)
상호작용에 대한 P-값
모든 환자
3.2
4.45
0.72 (0.63-0.82)
0.8040
위험도 계층
2차-예방 코호트
3.7
5.2
0.71 (0.61-0.82)
1차-예방 코호트
1.8
2.5
0.74 (0.55-0.99)
0.7580
지역
서반
3.6
4.9
0.72 (0.62-0.83)
동유럽
2.2
3.1
0.71 (0.53-0.97)
아시아 태평양
1.6
3.0
0.51 (0.22-1.21)
0.8028
에제티미베 사용
아니오
3.2
4.4
0.71 (0.62-0.82)
예
2.9
4.3
0.68 (0.41-1.10)
0.2032
성별
남성
3.4
4.9
0.68 (0.58-0.79)
여성
2.7
3.3
0.84 (0.63-1.12)
0.6213
인종
백인
3.2
4.4
0.72 (0.63-0.83)
기타
3.0
4.8
0.64 (0.42-0.97)
0.1312
연령
<65세
2.4
3.7
0.64 (0.53-0.77)
≥65세
4.1
5.2
0.78 (0.65-0.94)
0.4395
미국으로부터
예
3.6
5.2
0.67 (0.55-0.82)
아니오
2.9
4.0
0.75 (0.63-0.89)
0.7373
기준선에서의 당뇨병
예
3.5
5.0
0.70 (0.59-0.82)
아니오
2.7
3.7
0.73 (0.59-0.91)
0.8465
기준선 추정 GFR
<60 mL/min/1.73m²
5.0
7.3
0.68 (0.53-0.86)
>=60 내지 <90ml/min/1.73m²
2.9
3.9
0.74 (0.61-0.89)
>=90 mL/min/1.73m²
2.1
2.9
0.71 (0.53-0.96)
0.8249
기준선 트리글리세라이드
<200 mg/dL
3.4
4.8
0.70 (0.59-0.83)
≥200 mg/dL
2.9
3.9
0.73 (0.58-0.90)
0.9213
기준선 칼슘 채라이드
<150 mg/dL
3.2
4.5
0.71 (0.62-0.82)
≥150 mg/dL
2.6
3.7
0.70 (0.45-1.09)
기준선 트리글리세라이드 ≥200 mg/dl 및 HDL 콜레스테롤 ≤35 mg/dl
3.1
0.3110
예
3.6
5.8
0.62 (0.47-0.82)
아니오
3.1
4.1
0.74 (0.64-0.86)
0.0565
기준선 스타틴 강도
고
3.6
5.4
0.63 (0.50-0.79)
중등
2.9
4.0
0.72 (0.60-0.85)
저
4.3
3.7
1.34 (0.78-2.31)
0.7325
삼분위수에서 (유레된) 기준선 LDL 콜레스테롤
<=67 mg/dl
3.0
4.5
0.66 (0.52-0.84)
>67 내지 ≤84 mg/dl
3.2
4.5
0.71 (0.57-0.89)
>84 mg/dl
3.3
4.2
0.76 (0.61-0.96)
0.4129
기준선 고-민감도 CRP
<=2 mg/l
2.5
3.6
0.67 (0.54-0.82)
>2 mg/l
3.8
5.2
0.74 (0.62-0.88)
0.4
0.6
1.0
1.4
1.8
이코사펜탈 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

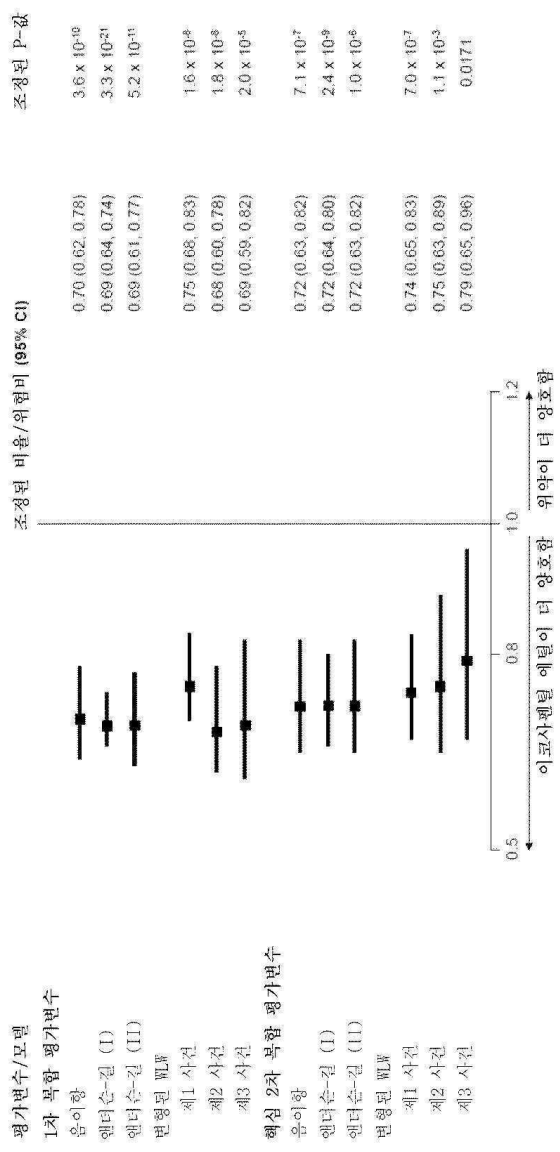
도면42


위험도 차이
0
-5
-10
-15
-20
-16
1차 복합 평가변수
-1
심혈관 사망
-4
치명적 또는 비치명적 MI
-1
치명적 또는 비치명적 뇌졸중
-8
관상동맥 재개통
-2
불안정 협심증에 대한 입원

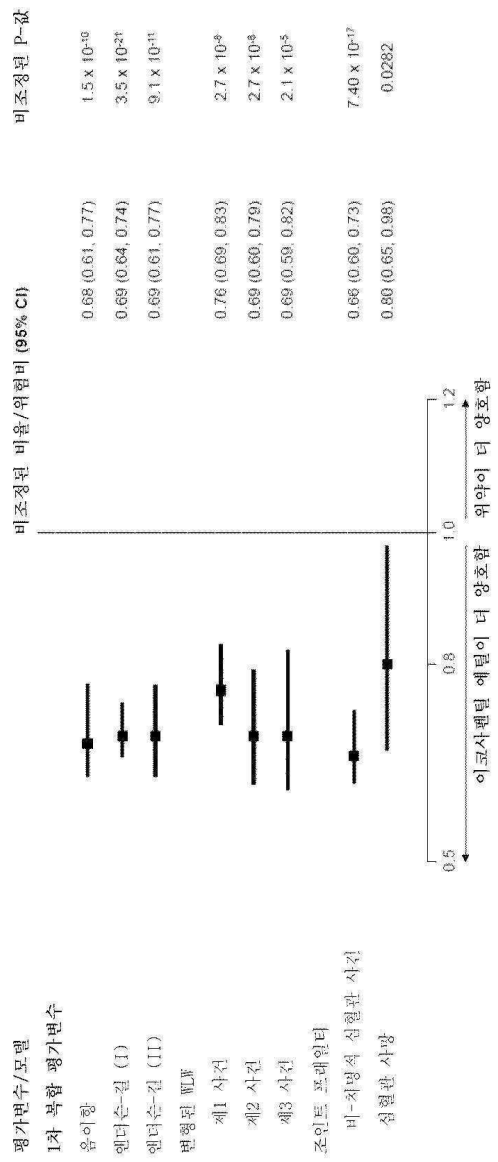
도면43


평가변수/모델
비조정된 비율/위험비 (95% CI)
비조정된 P-값
1차 복합 평가변수
음이항
0.68 (0.61, 0.77)
1.5 x 10-10
앤더슨-길 (I)
0.69 (0.64, 0.74)
3.5 x 10-21
앤더슨-길 (II)
0.69 (0.61, 0.77)
9.1 x 10-11
변형된 WLW
제1 사건
0.76 (0.69, 0.83)
2.7 x 10-8
제2 사건
0.69 (0.60, 0.79)
2.7 x 10-8
제3 사건
0.69 (0.59, 0.82)
2.1 x 10-5
확신 2차 복합 평가변수
음이항
0.71 (0.62, 0.82)
8.9 x 10-7
앤더슨-길 (I)
0.72 (0.64, 0.80)
2.4 x 10-9
앤더슨-길 (II)
0.72 (0.63, 0.82)
1.2 x 10-6
변형된 WLW
제1 사건
0.74 (0.65, 0.83)
7.4 x 10-7
제2 사건
0.75 (0.63, 0.89)
1.1 x 10-3
제3 사건
0.79 (0.65, 0.96)
0.0170
0.5
0.8
1.0
1.2
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

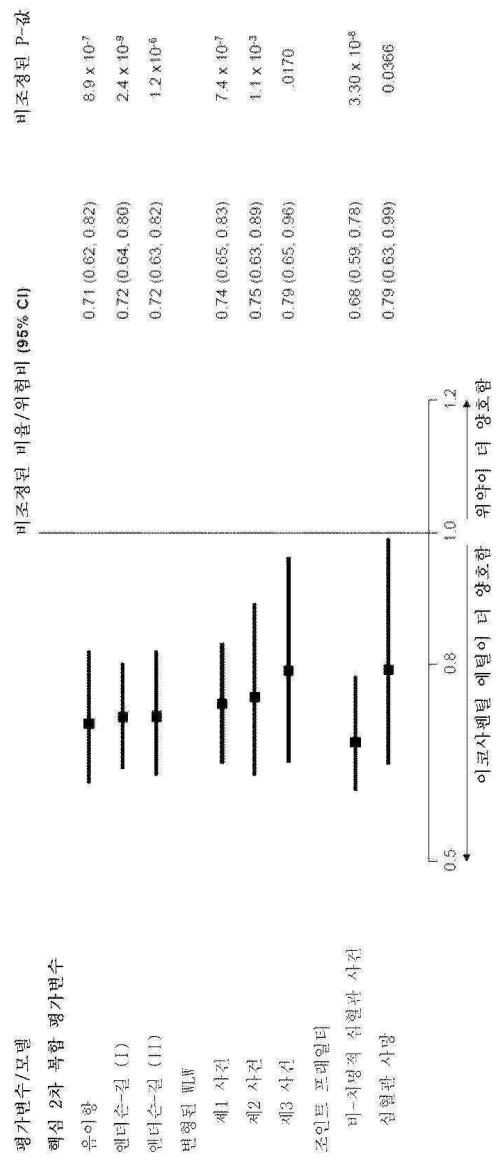
도면44


평가변수/모델
조정된 비율/위험비 (95% CI)
조정된 P-값
1차 복합 평가변수
음이항
0.70 (0.62, 0.78)
3.6 x 10-10
엔더슨-겔 (I)
0.69 (0.64, 0.74)
3.3 x 10-21
엔더슨-겔 (II)
0.69 (0.61, 0.77)
5.2 x 10-11
변형된 WLW
제1 사건
0.75 (0.68, 0.83)
1.6 x 10-8
제2 사건
0.68 (0.60, 0.78)
1.8 x 10-8
제3 사건
0.69 (0.59, 0.82)
2.0 x 10-5
핵심 2차 복합 평가변수
음이항
0.72 (0.63, 0.82)
7.1 x 10-7
엔더슨-겔 (I)
0.72 (0.64, 0.80)
2.4 x 10-9
엔더슨-겔 (II)
0.72 (0.63, 0.82)
1.0 x 10-6
변형된 WLW
제1 사건
0.74 (0.65, 0.83)
7.0 x 10-7
제2 사건
0.75 (0.63, 0.89)
1.1 x 10-3
제3 사건
0.79 (0.65, 0.96)
0.0171
0.5
0.8
1.0
1.2
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

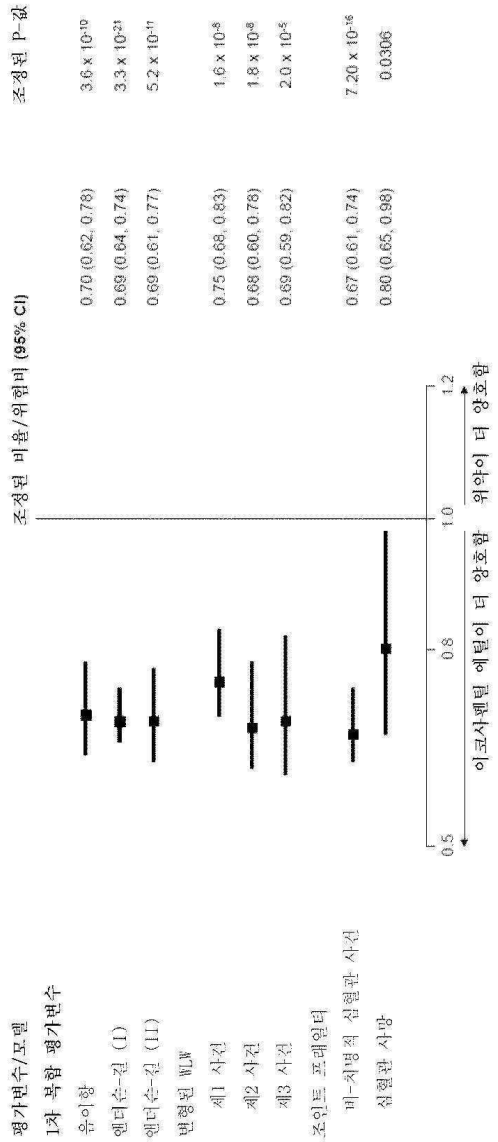
도면45


평가변수/모델
1차 복합 평가변수
음이항
엔더슨-겔 (I)
엔더슨-겔 (II)
변형된 WLW
제1 사건
제2 사건
제3 사건
조인트 프레일티
비-치명적 심혈관 사건
심혈관 사망
비조정된 비율/위험비 (95% CI)
0.68 (0.61, 0.77)
0.69 (0.64, 0.74)
0.69 (0.61, 0.77)
0.76 (0.69, 0.83)
0.69 (0.60, 0.79)
0.69 (0.59, 0.82)
0.66 (0.60, 0.73)
0.80 (0.65, 0.98)
비조정된 P-값
1.5 x 10-10
3.5 x 10-21
9.1 x 10-11
2.7 x 10-9
2.7 x 10-8
2.1 x 10-5
7.40 x 10-17
0.0282
0.5
0.8
1.0
1.2
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

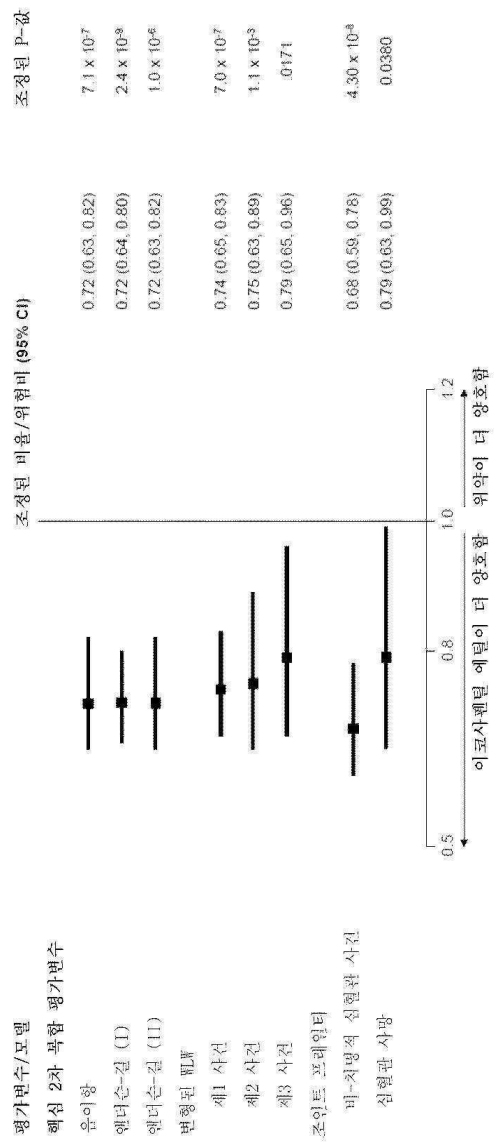
도면46


평가변수/모델
혈심 2차 복합 평가변수
유이항
앤더슨-겔 (I)
앤더슨-겔 (II)
변형된 WLW
제1 사건
제2 사건
제3 사건
조인트 프레일티
비-치명적 심혈관 사건
심혈관 사망
비조정된 비율/위험비 (95% CI)
0.71 (0.62, 0.82)
0.72 (0.64, 0.80)
0.72 (0.63, 0.82)
0.74 (0.65, 0.83)
0.75 (0.63, 0.89)
0.79 (0.65, 0.96)
0.68 (0.59, 0.78)
0.79 (0.63, 0.99)
비조정된 P-값
8.9 x 10-7
2.4 x 10-9
1.2 x10-6
7.4 x 10-7
1.1 x 10-3
.0170
3.30 x 10-8
0.0366
0.5
0.8
1.0
1.2
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

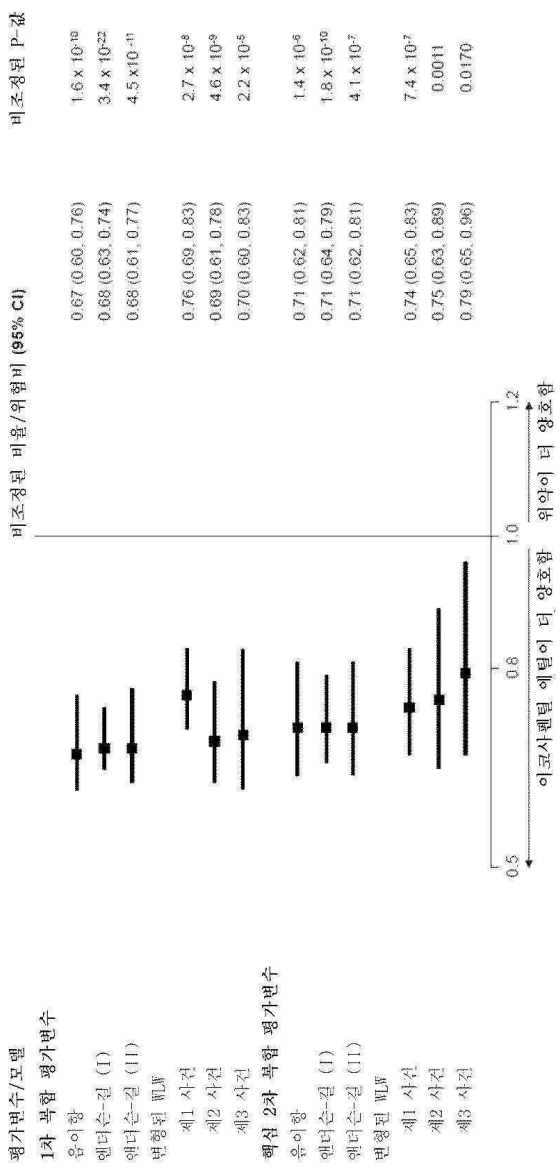
도면47


평가변수/모델
조정된 비율/위험비 (95% CI)
조정된 P-값
1차 복합 평가변수
음이항
0.70 (0.62, 0.78)
3.6 x 10-10
엔더슨-겐 (I)
0.69 (0.64, 0.74)
3.3 x 10-21
엔더슨-겐 (II)
0.69 (0.61, 0.77)
5.2 x 10-11
변형된 WLW
제1 사건
0.75 (0.68, 0.83)
1.6 x 10-8
제2 사건
0.68 (0.60, 0.78)
1.8 x 10-8
제3 사건
0.69 (0.59, 0.82)
2.0 x 10-5
조인트 프레일티
비-치명적 심혈관 사건
0.67 (0.61, 0.74)
7.20 x 10-16
심혈관 사망
0.80 (0.65, 0.98)
0.0306
0.5
0.8
1.0
1.2
이코사펜틴 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

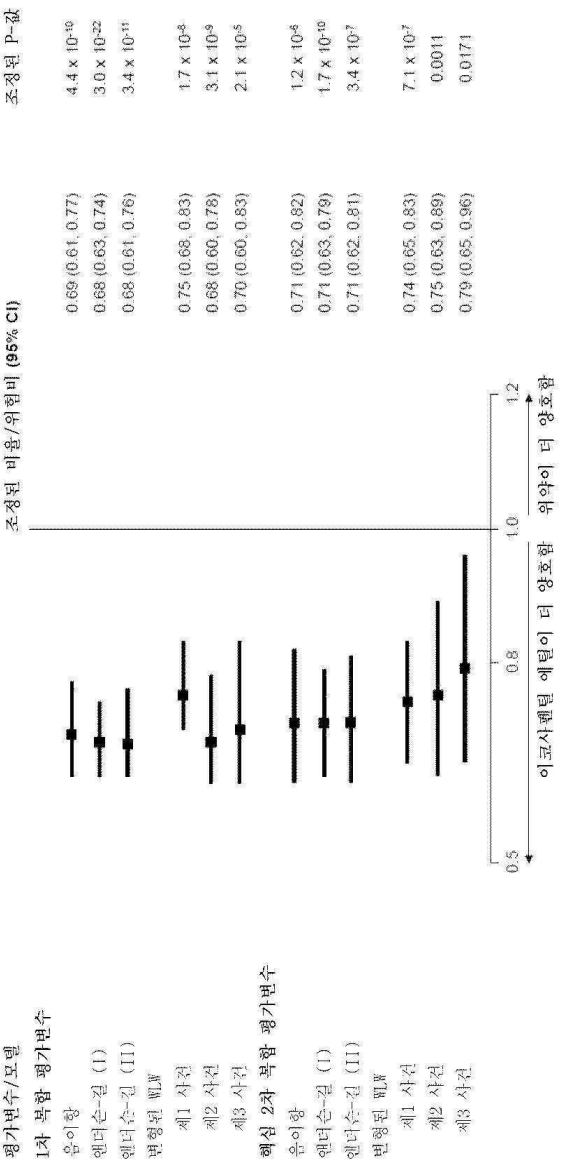
도면48


평가변수/모델
혜심 2차 복합 평가변수
요이항
앤더슨-겔 (I)
앤더슨-겔 (II)
변형된 WLW
제1 사건
제2 사건
제3 사건
조인트 프레일티
비-치명적 심혈관 사건
심혈관 사망
조정된 비율/위험비 (95% CI)
0.72 (0.63, 0.82)
0.72 (0.64, 0.80)
0.72 (0.63, 0.82)
0.74 (0.65, 0.83)
0.75 (0.63, 0.89)
0.79 (0.65, 0.96)
0.68 (0.59, 0.78)
0.79 (0.63, 0.99)
조정된 P-값
7.1 x 10-7
2.4 x 10-9
1.0 x 10-6
7.0 x 10-7
1.1 x 10-3
.0171
4.30 x 10-8
0.0380
0.5
0.8
1.0
1.2
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

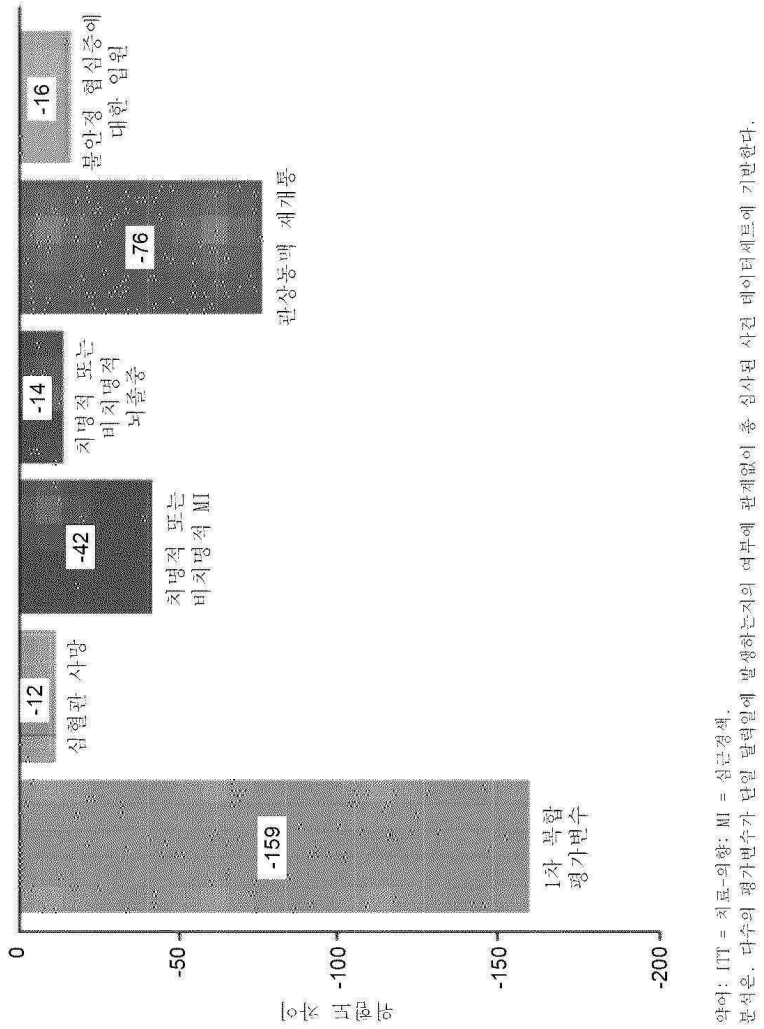
도면49


평가변수/모델
비조정된 비율/위험비 (95% CI)
비조정된 P-값
1차 복합 평가변수
음이항
0.67 (0.60, 0.76)
1.6 x 10-10
엔더슨-겔 (I)
0.68 (0.63, 0.74)
3.4 x 10-22
엔더슨-겔 (II)
0.68 (0.61, 0.77)
4.5 x 10-11
변형된 WLW
제1 사건
0.76 (0.69, 0.83)
2.7 x 10-8
제2 사건
0.69 (0.61, 0.78)
4.6 x 10-9
제3 사건
0.70 (0.60, 0.83)
2.2 x 10-5
핵심 2차 복합 평가변수
음이항
0.71 (0.62, 0.81)
1.4 x 10-6
엔더슨-겔 (I)
0.71 (0.64, 0.79)
1.8 x 10-10
엔더슨-겔 (II)
0.71 (0.62, 0.81)
4.1 x 10-7
변형된 WLW
제1 사건
0.74 (0.65, 0.83)
7.4 x 10-7
제2 사건
0.75 (0.63, 0.89)
0.0011
제3 사건
0.79 (0.65, 0.96)
0.0170
0.5
0.8
1.0
1.2
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

도면50


평가변수/모델
조정된 비율/위험비 (95% CI)
조정된 P-값
1차 복합 평가변수
음이항
0.69 (0.61, 0.77)
4.4 x 10-16
앤더슨-겔 (I)
0.68 (0.63, 0.74)
3.0 x 10-22
앤더슨-겔 (II)
0.68 (0.61, 0.76)
3.4 x 10-11
변형된 WLW
제1 사건
0.75 (0.68, 0.83)
1.7 x 10-8
제2 사건
0.68 (0.60, 0.78)
3.1 x 10-9
제3 사건
0.70 (0.60, 0.83)
2.1 x 10-5
핵심 2차 복합 평가변수
음이항
0.71 (0.62, 0.82)
1.2 x 10-6
앤더슨-겔 (I)
0.71 (0.63, 0.79)
1.7 x 10-10
앤더슨-겔 (II)
0.71 (0.62, 0.81)
3.4 x 10-7
변형된 WLW
제1 사건
0.74 (0.65, 0.83)
7.1 x 10-7
제2 사건
0.75 (0.63, 0.89)
0.0011
제3 사건
0.79 (0.65, 0.96)
0.0171
0.5
0.8
1.0
1.2
이코사펜텔 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

도면51



약어 : ITT = 치료-의향; MI = 심근경색.
분석은, 다수의 평가변수가 단일 달력일에 발생하는지의 여부에 관계없이 좋 심사된 사건 데이터세트에 기반한다.

도면52

총 사건 - 1차 복합 평가변수/하위군
이코사펜틸 에틸
위약
RR (95% CI)
P-값
1000명 환자 년당 비율
1000명 환자 년당 비율
1차 복합 평가변수(ITT)
61.1
88.8
0.70 (0.62-0.78)
<0.0001
삼분위수에 의한 기준선 트리글리세라이드*
≥81 내지 ≤190 mg/dL
56.4
74.5
0.74 (0.61-0.90)
0.0025
>190 내지 ≤250 mg/dL
63.2
86.8
0.77 (0.63-0.95)
0.0120
>250 내지 ≤1401 mg/dL
64.4
107.4
0.60 (0.50-0.73)
<0.0001
†P (상호작용) = 0.17
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

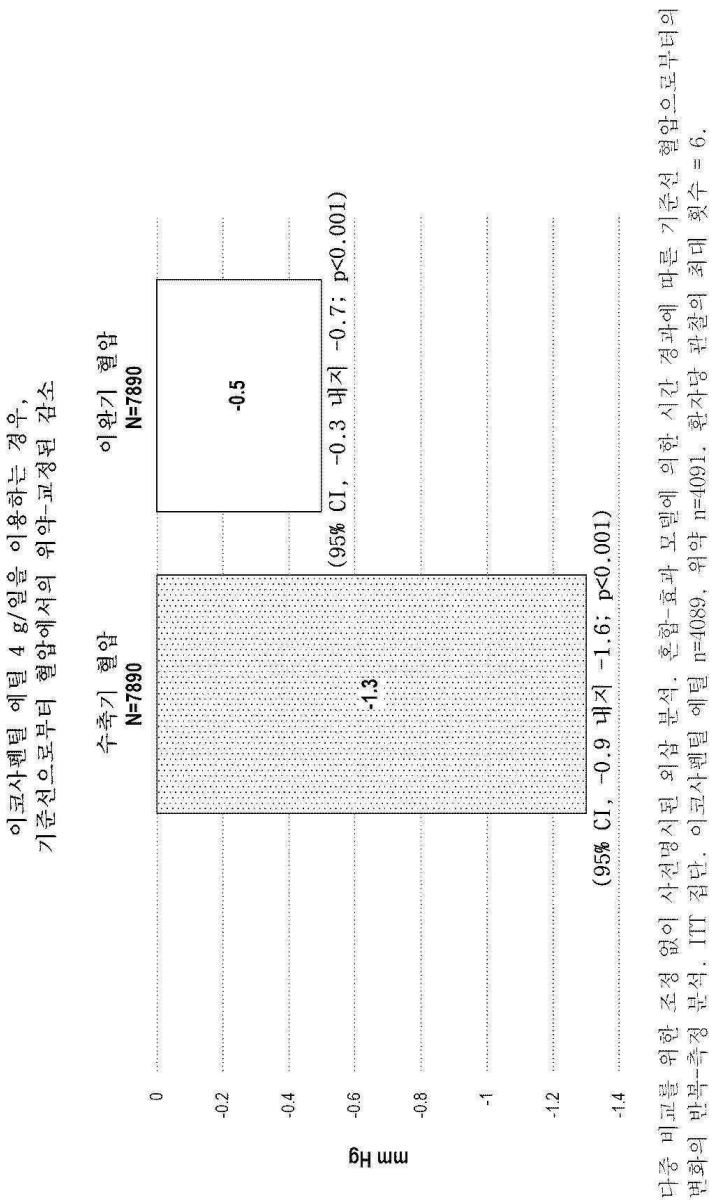
도면53

제1 사건까지의 시간 - 1차 복합 평가변수/하위군
이코사펜틸 에틸
위약
HR (95% CI)
P-값
n/N (%)
n/N (%)
1차 복합 평가변수(ITT)
705/4089 (17.2)
901/4090 (22.0)
0.75 (0.68–0.83)
<0.0001
삼분위수에 의한 기준선 트리글리세라이드*
≥81 내지 ≤190 mg/dL
233/1378 (16.9)
291/1381 (21.1)
0.79 (0.66–0.94)
0.0069
>190 내지 ≤250 mg/dL
246/1370 (18.0)
283/1326 (21.3)
0.80 (0.68–0.95)
0.0121
>250 내지 ≤1401 mg/dL
226/1338 (16.9)
327/1382 (23.7)
0.68 (0.57–0.80)
<0.0001
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함
*P (상호작용) = 0.33

도면54

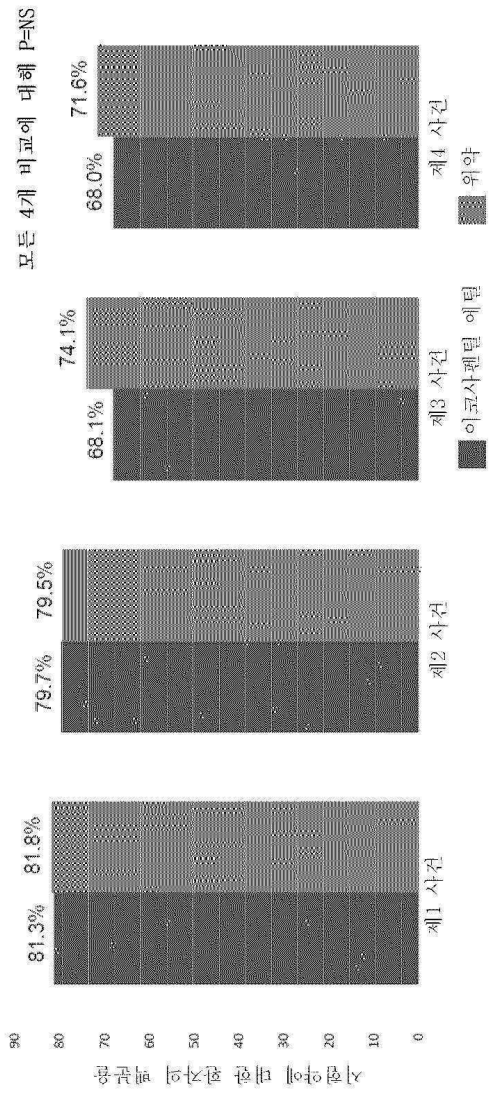
1년 사분위 ITT 집단에서 기준선으로부터의 LDL-C(휴린스) 변화 백분율에 의한 1차 복합 평가변수의 포레스트 플롯
이코사펜틸 에틸
n/N (%)
위약
n/N (%)
이코사펜틸 에틸 대 위약
HR (95% CI)
상호작용
P-값
1차 복합 평가변수(ITT)
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.752 (0.682, 0.830)
위약에서 1년째에 LDL-C 사분위 변화 백분율
0.5248
<=-2.6101851
259/1716 (17.4%)
189/ 905 (20.9%)
0.790 (0.658, 0.948)
>-2.6101851-<=10.9424957
129/ 861 (15.0%)
201/ 903 (22.3%)
0.658 (0.527, 0.821)
>10.9424957-<=27.7231268
96/ 561 (17.1%)
216/ 905 (23.9%)
0.742 (0.582, 0.945)
>27.7231268
92/ 532 (17.3%)
193/ 904 (21.3%)
0.847 (0.660, 1.087)
0.1
0.5
1
2
이코사펜틸 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

도면55



다중 비교를 위한 조정 없이 사전명시된 외삽 분석. 혼합-효과 모델에 의한 시간 경과에 따른 기준선 혈압으로부터의 변화의 반복-측정 분석. ITT 집단. 이코사펜틸 에틸 n=4089, 위약 n=4091. 환자당 관찰의 최대 횟수 = 6.

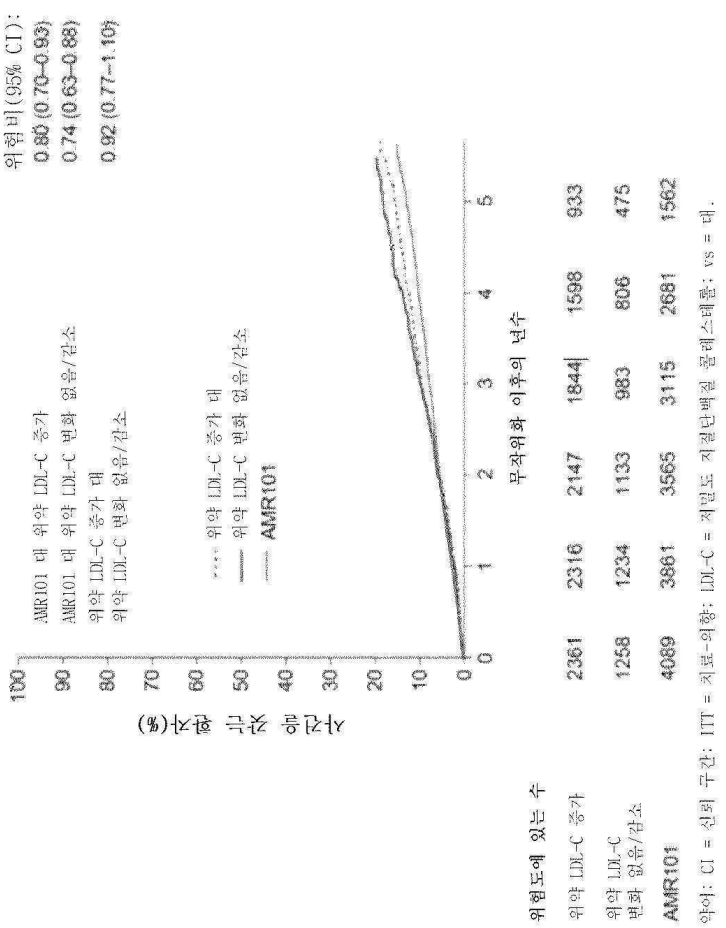
도면56


모든 4개 비교에 대해 P=NS
81.3%
81.8%
79.7%
79.5%
68.1%
74.1%
68.0%
71.6%
제1 사건
제2 사건
제3 사건
제4 사건
이코사펜탄 에틸
위약
시험약에 대한 환자의 백분율
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90

도면57a

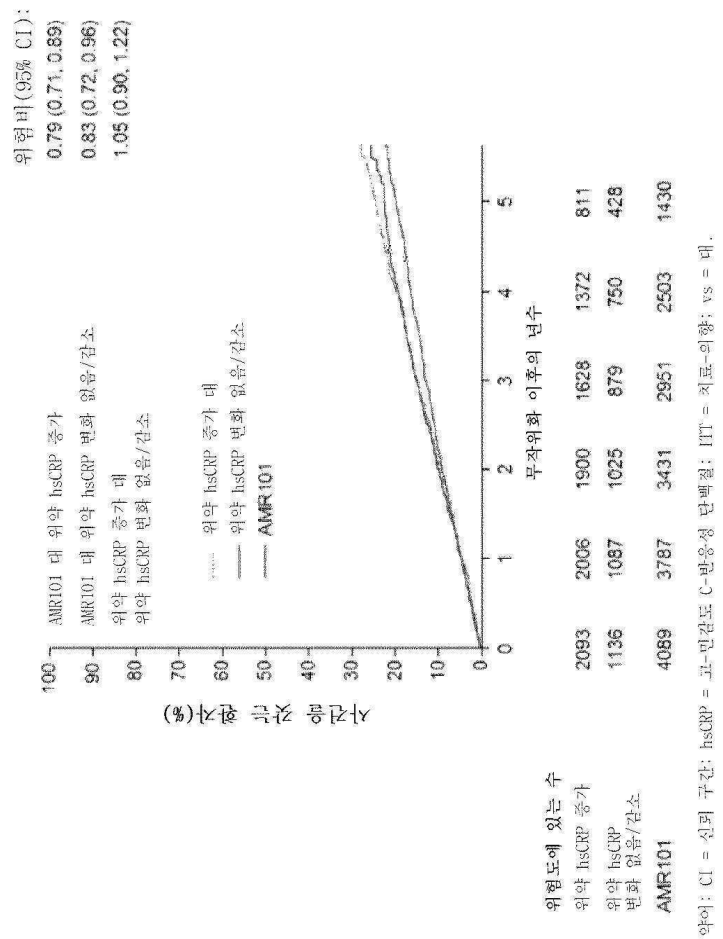
AMR101과 비교하여 1년째에 LDL-C에서의 변화에 의한 위약에서의 1차 평가변수
위험비(95% CI):
AMR101 대 위약 LDL-C 증가 0.79 (0.70–0.88)
AMR101 대 위약 LDL-C 변화 없음/감소 0.79 (0.69–0.91)
위약 LDL-C 증가 대
위약 LDL-C 변화 없음/감소 1.01 (0.87–1.17)
위약 LDL-C 증가 대
위약 LDL-C 변화 없음/감소
AMR101
사건을 갖는 환자(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
무작위화 이후의 년수
위험도에 있는 수
위약 LDL-C 증가 2361 2261 2039 1720 1476 856
위약 LDL-C 변화 없음/감소 1258 1209 1088 932 750 434
AMR101 4089 3787 3431 2951 2503 1430
약어: CI = 신뢰 구간; ITT = 치료-의향; LDL-C = 저밀도 지질단백질 콜레스테롤; vs = 대.

도면57b



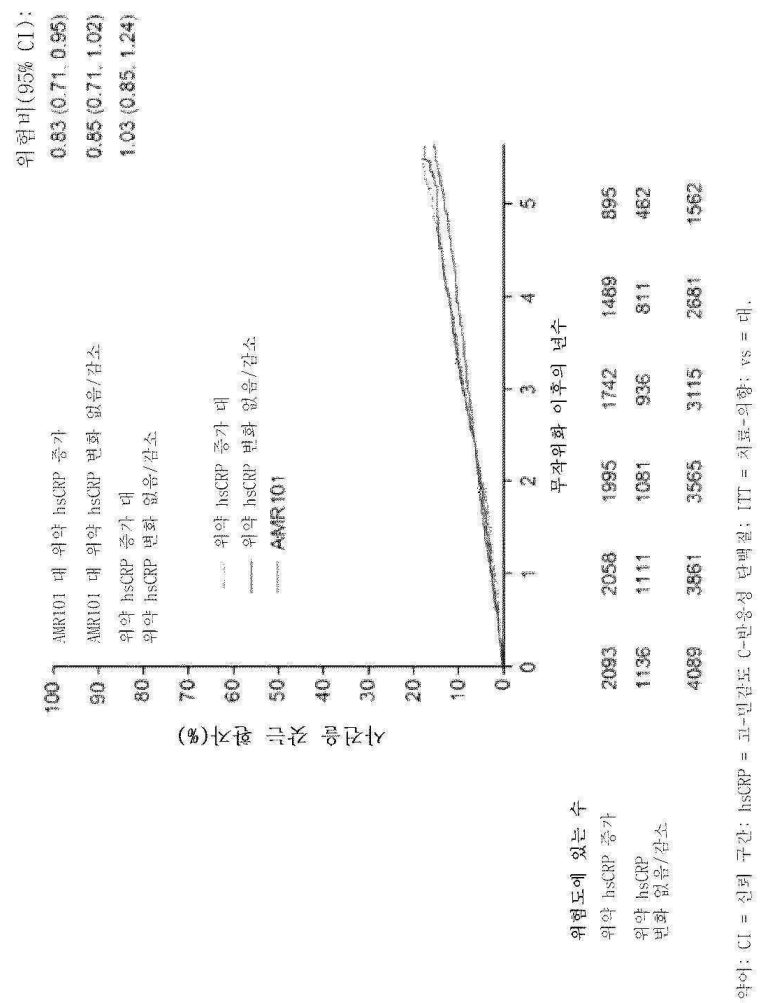
약어: CI = 신뢰 구간; ITT = 치료-의향; LDL-C = 저밀도 지질단백질 콜레스테롤; vs = 대.

도면58a



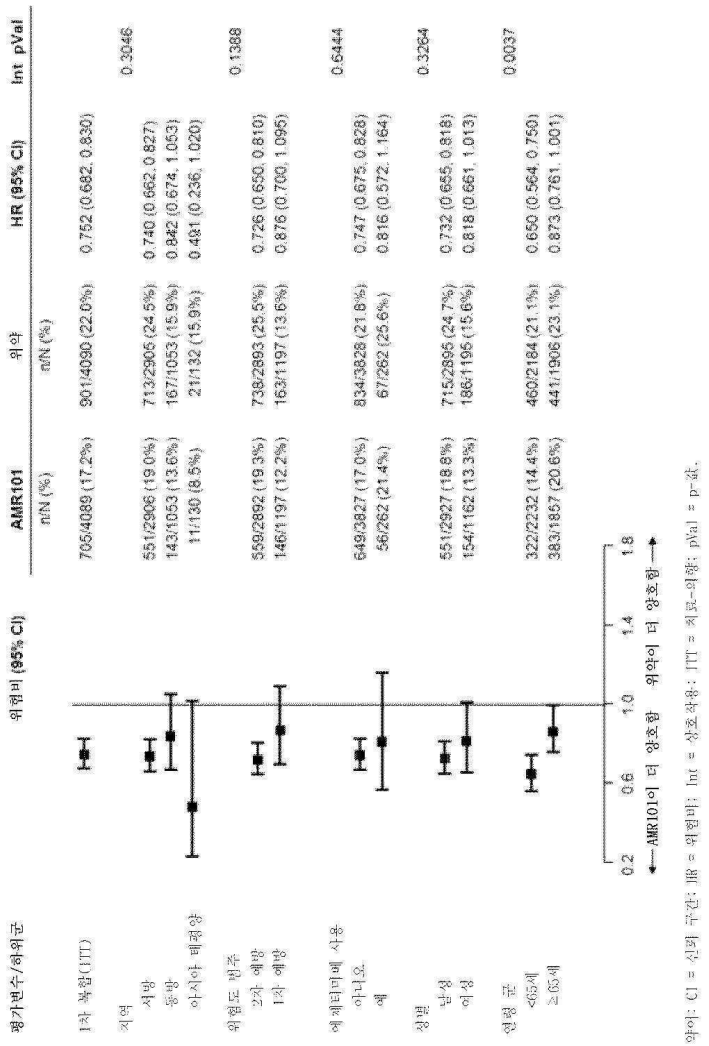
약어: CI = 신뢰 구간; hsCRP = 고-민감도 C-반응성 단백질; ITT = 치료-의향; vs = 대.

도면58b



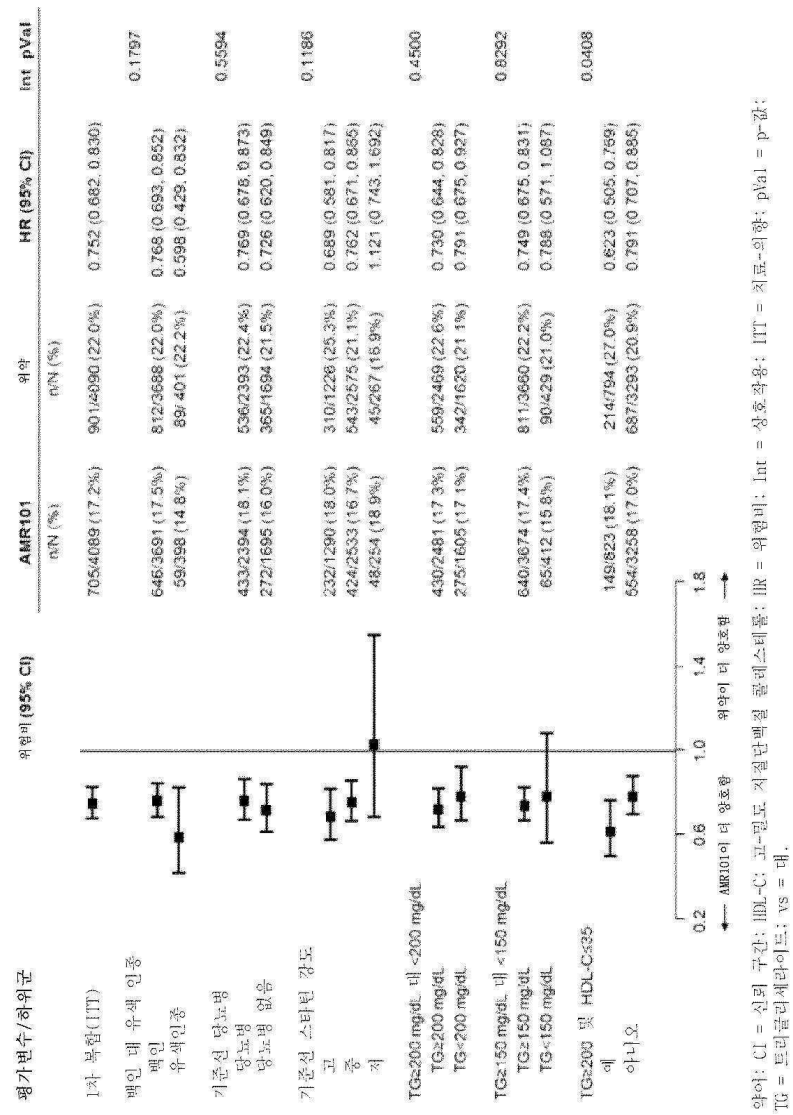
약어: CI = 신뢰 구간; hsCRP = 고-민감도 C-반응성 단백질; ITT = 치료-의향; vs = 대.

도면59



약어: CI = 신뢰 구간; HR = 위험비; Int = 상호 작용; ITT = 치료-의향; pVal = p-값.

도면60



약어: CI = 신뢰 구간; HDL-C: 고-밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR = 위험비; Int = 상호작용; ITT = 치료-의향; pVal = p-값; TG = 트리글리세라이드; vs = 대.

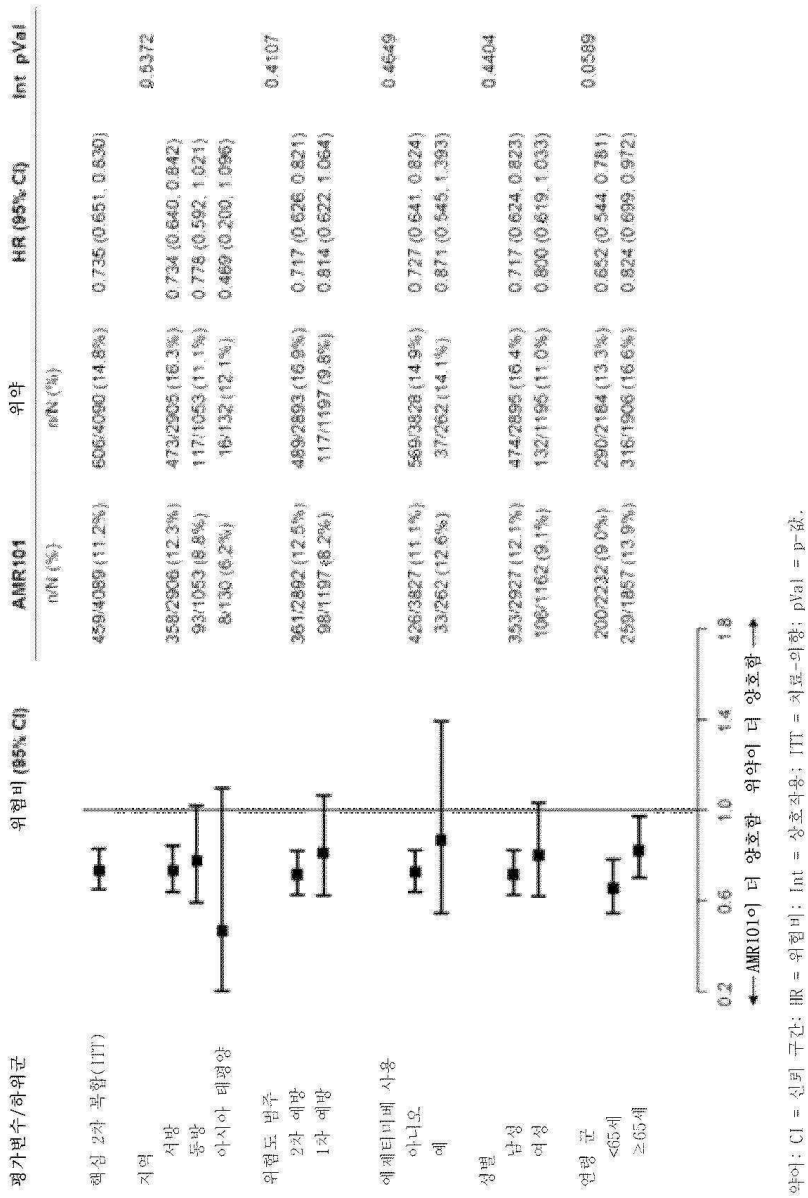
도면61

약어: CI = 신뢰 구간; eGFR = 추정된 사구체 여과율; HDL-C: 고-밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR = 위험비; hsCRP = 고-민감도 C-반응성 단백질; Int = 상호작용; ITT = 치료-의향; LDL-C = 저밀도 지질단백질 콜레스테롤; pVal = p-값; US = 미국; vs = 대.

도면62

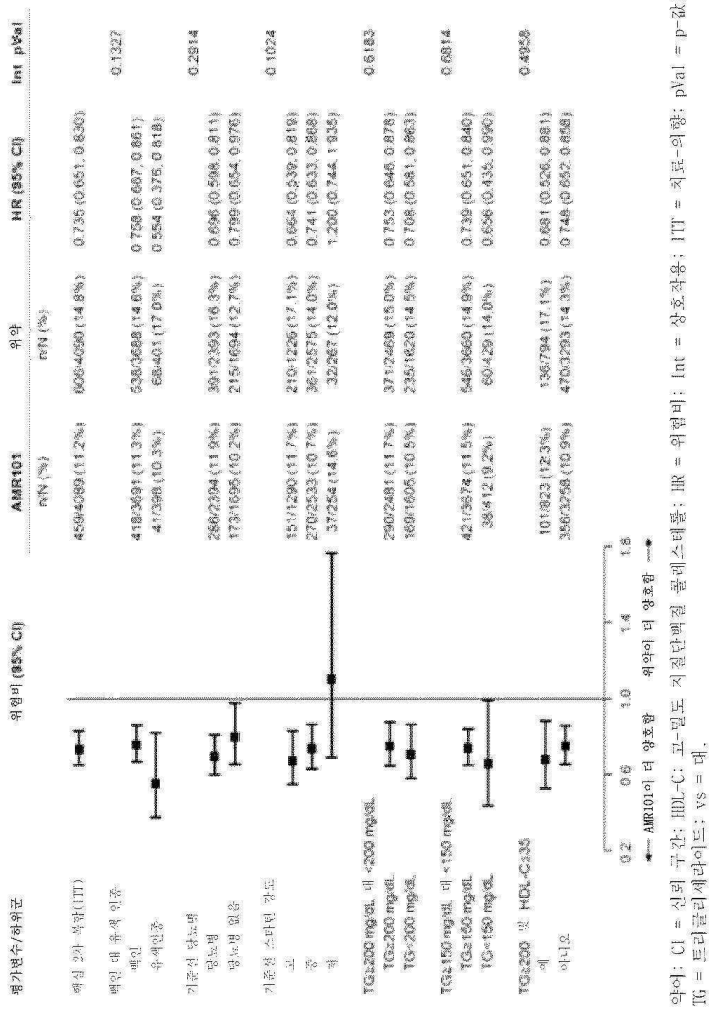
약어: apoB = 아포지질단백질 B; CI = 신뢰 구간; non-HDL-C = 비-고밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR = 위험비; Int = 상호작용; ITT = 치료-의향; pVal = p-값; TG = 트리글리세라이드.

도면63



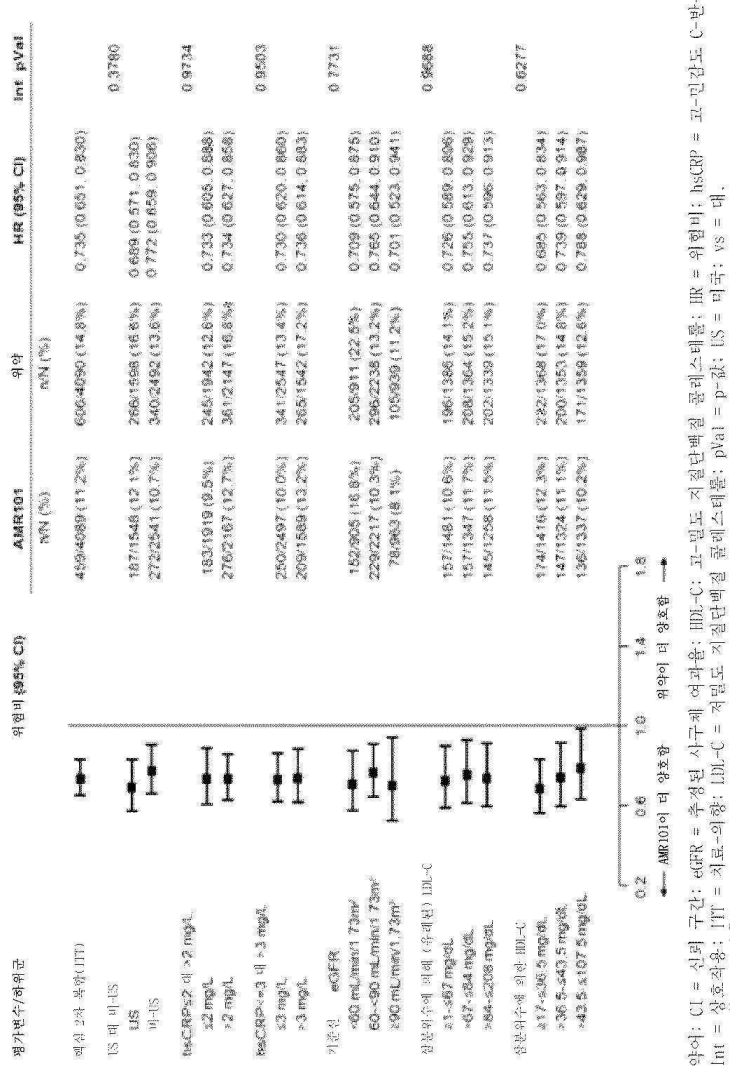
약어: CI = 신뢰 구간; HR = 위험비; Int = 상호작용; ITT = 치료-의향; pVal = p-값.

도면64



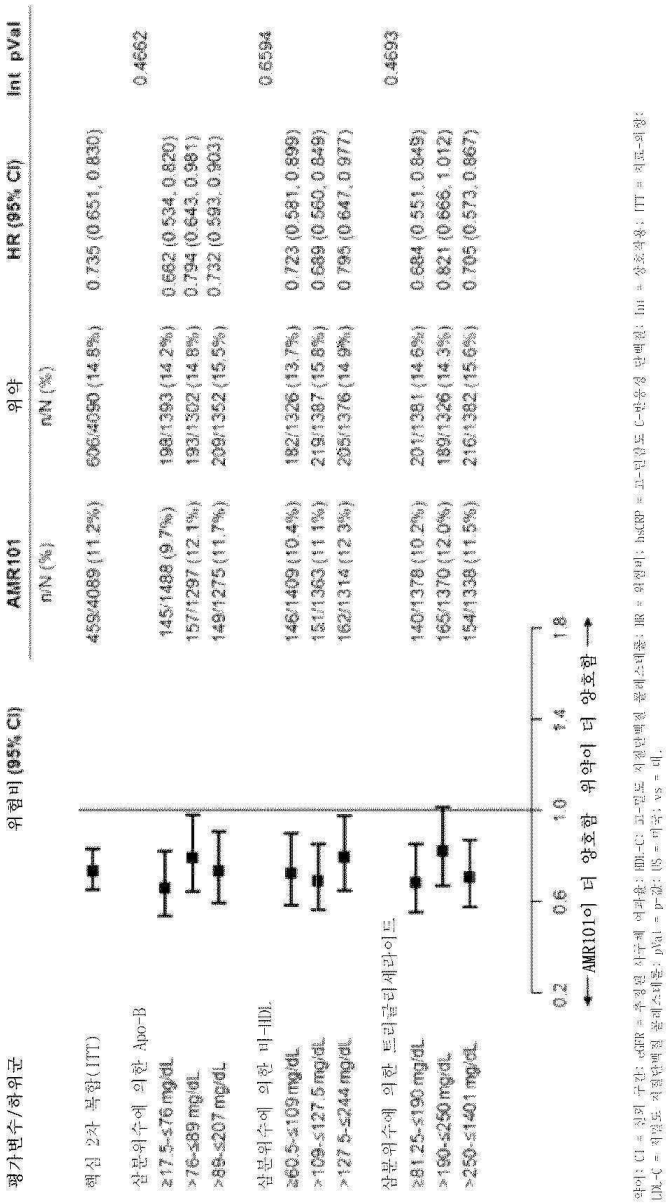
약어: CI = 신뢰 구간; HDL-C: 고-밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR = 위험비; Int = 상호작용; ITT = 치료-의향; pVal = p-값; TG = 트리글리세라이드; vs = 대.

도면65



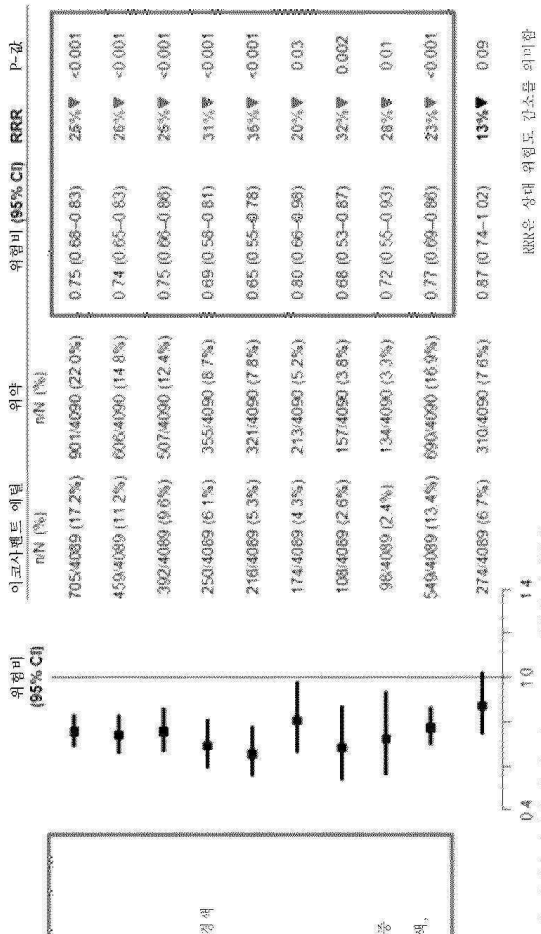
약어: CI = 신뢰 구간; eGFR = 추정된 사구체 여과율; HDL-C: 고-밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR = 위험비; hsCRP = 고-민감도 C-반응성 단백질; Int = 상호작용; ITT = 치료-의향; LDL-C = 저밀도 지질단백질 콜레스테롤; pVal = p-값; US = 미국; vs = 대.

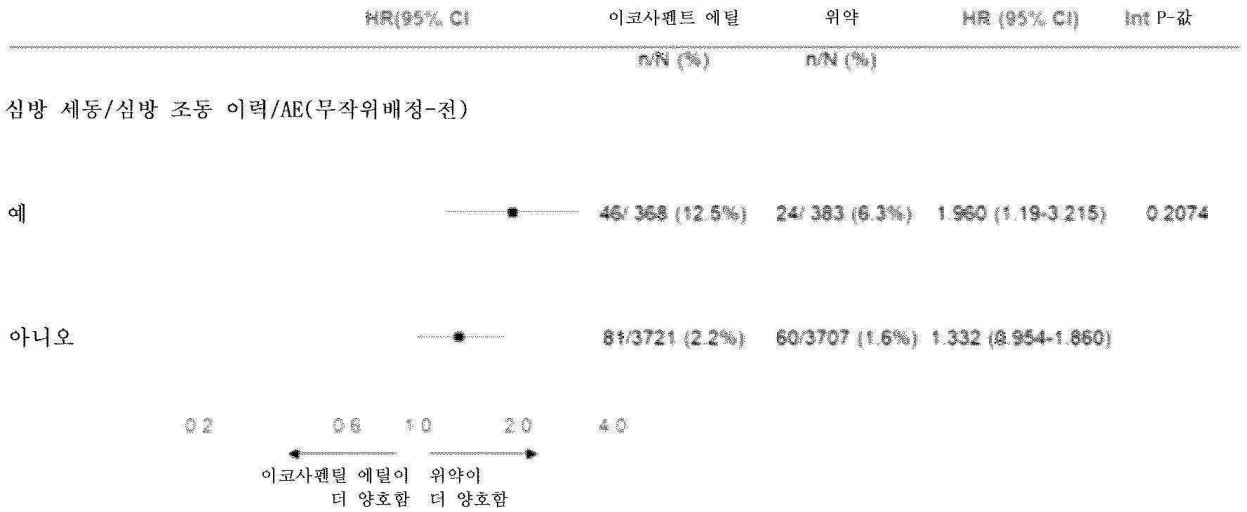
도면66



약어: CI = 신뢰 구간; eGFR = 추정된 사구체 여과율; HDL-C: 고-밀도 지질단백질 콜레스테롤; HR = 위험비; hsCRP = 고-민감도 C-반응성 단백질; Int = 상호작용; ITT = 치료-의향; LDL-C = 저밀도 지질단백질 콜레스테롤; pVal = p-값; US = 미국; vs = 대.

도면67


평가변수
위험비 (95% CI)
이코사펜트 에틸 위약 위험비 (95% CI) RRR P-값
n/N (%) n/N (%)
1차 복합(ITT)
705/4089 (17.2%) 901/4090 (22.0%) 0.75 (0.68–0.83) 25%▼ <0.001
핵심 2차 복합(ITT)
459/4089 (11.2%) 606/4090 (14.8%) 0.74 (0.65–0.83) 26%▼ <0.001
심혈관 사망 또는 비치명적 심근경색
392/4089 (9.6%) 507/4090 (12.4%) 0.75 (0.66–0.86) 25%▼ <0.001
치명적 또는 비치명적 심근경색
250/4089 (6.1%) 355/4090 (8.7%) 0.69 (0.58–0.81) 31%▼ <0.001
응급 또는 긴급 혈관재개통
216/4089 (5.3%) 321/4090 (7.8%) 0.65 (0.55–0.78) 35%▼ <0.001
심혈관 사망
174/4089 (4.3%) 213/4090 (5.2%) 0.80 (0.66–0.98) 20%▼ 0.03
불안정 협심증에 대한 입원
108/4089 (2.6%) 157/4090 (3.8%) 0.68 (0.53–0.87) 32%▼ 0.002
치명적 또는 비치명적 뇌졸중
98/4089 (2.4%) 134/4090 (3.3%) 0.72 (0.55–0.93) 28%▼ 0.01
좋 사망률/비치명적 심근경색, 또는 비치명적 뇌졸중
549/4089 (13.4%) 690/4090 (16.9%) 0.77 (0.69–0.86) 23%▼ <0.001
종 사망률
274/4089 (6.7%) 310/4090 (7.6%) 0.87 (0.74–1.02) 13%▼ 0.09
0.4 1.0 1.4
이코사펜틸 에틸이 더 양호함 위약이 더 양호함
RRR은 상대 위험도 감소를 의미함

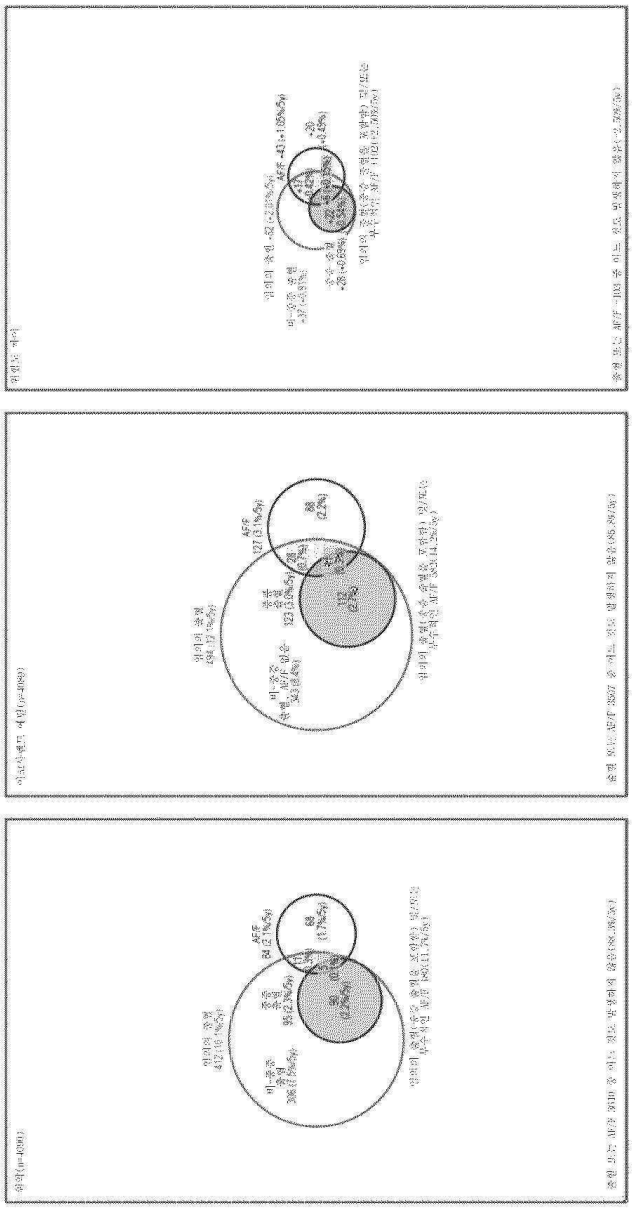


[1] 각각의 하위군에 대한 로그-순위 검정 통계학 및 p-값은 카플란-마이어 분석으로부터 보고되며, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다. 각각의 하위군에 대한 위험비 및 95% CI는, 치료와 함께 콕스 비례 위험 모델로부터 공변량으로서 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

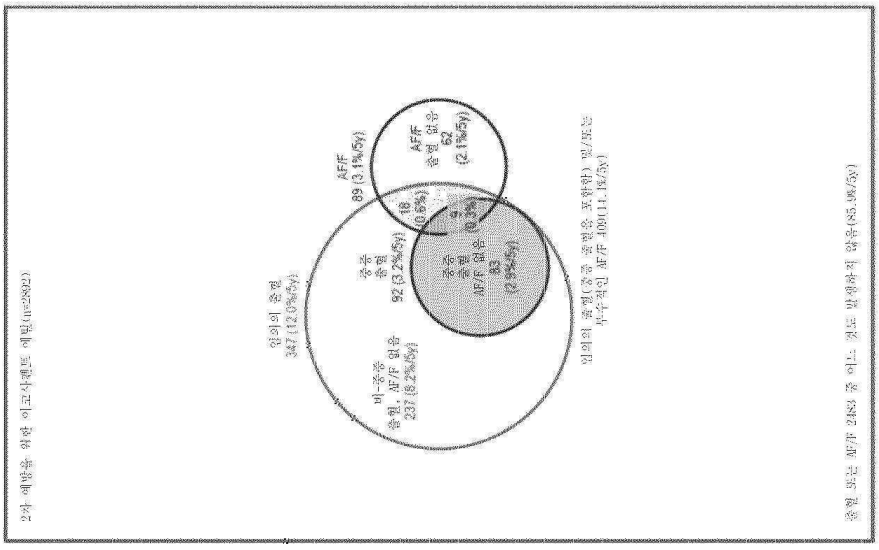
[2] 하위군 상호작용에 의한 치료군에 대한 P-값은, 치료, 하위군, 및 하위군 상호작용에 의한 치료와 함께 콕스 비례 위험 모델로부터 공변량으로서 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

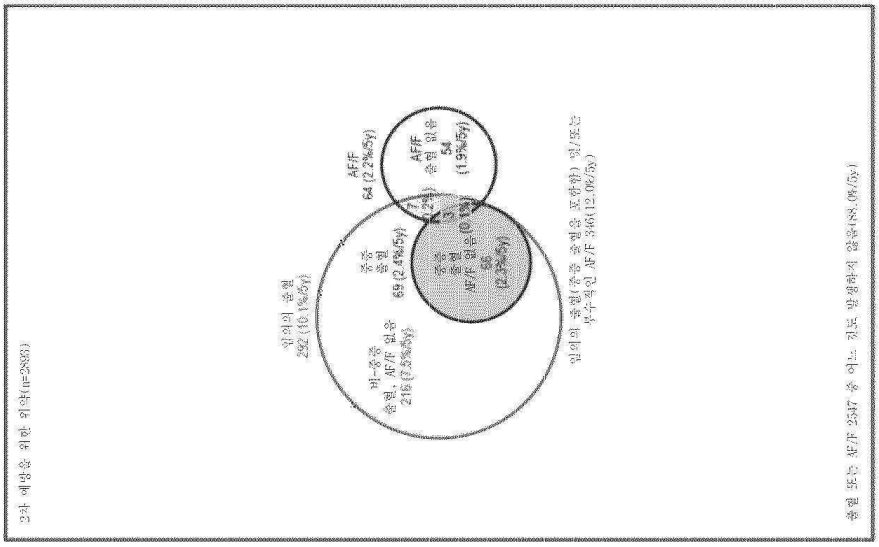
공개특허 10-2022-0122616

도면69a



도면69b

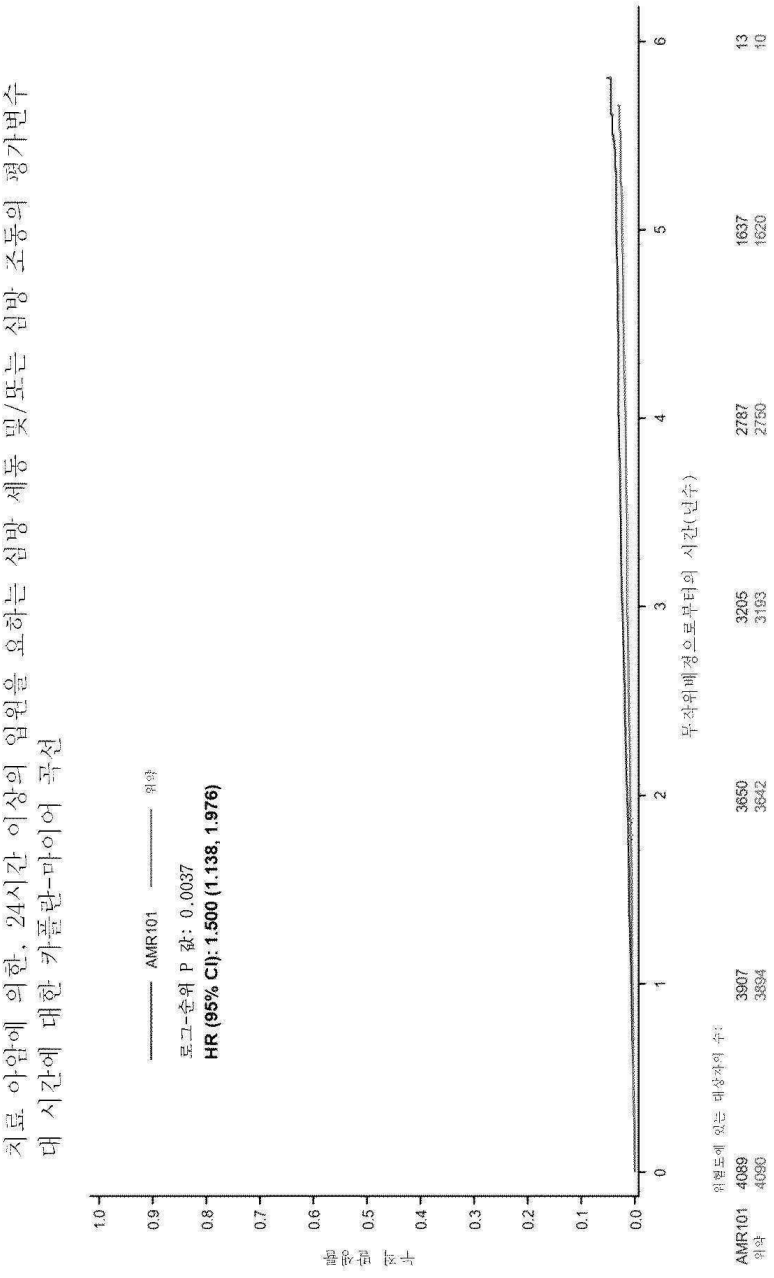

2차 예방을 위한 아고다멜트 예방(n=2483)
임의의 출혈
347 (12.9%/5y)
비-중증
출혈, AF/F 없음
237 (8.2%/5y)
중증
출혈
92 (3.2%/5y)
AF/F
89 (3.1%/5y)
18
(0.6%)
중증 출혈 없음
AF/F 있음
63
(2.9%/5y)
AF/F
출혈 없음
62
(2.1%/5y)
임의의 출혈(중증 출혈을 포함한) 및/또는
부수적인 AF/F 409 (14.1%/5y)
출혈 또는 AF/F 2483 중 어느 것도 발생하지 않음(85.9%/5y)


2차 예방을 위한 와파린(n=2563)
임의의 출혈
282 (10.1%/5y)
비-중증
출혈, AF/F 없음
216 (7.8%/5y)
중증
출혈
68 (2.4%/5y)
AF/F
64 (2.2%/5y)
3
(0.1%)
중증 출혈 없음
AF/F 있음
58
(2.3%/5y)
AF/F
출혈 없음
54
(1.9%/5y)
임의의 출혈(중증 출혈을 포함한) 및/또는
부수적인 AF/F 346 (12.0%/5y)
출혈 또는 AF/F 2547 중 어느 것도 발생하지 않음(88.0%/5y)

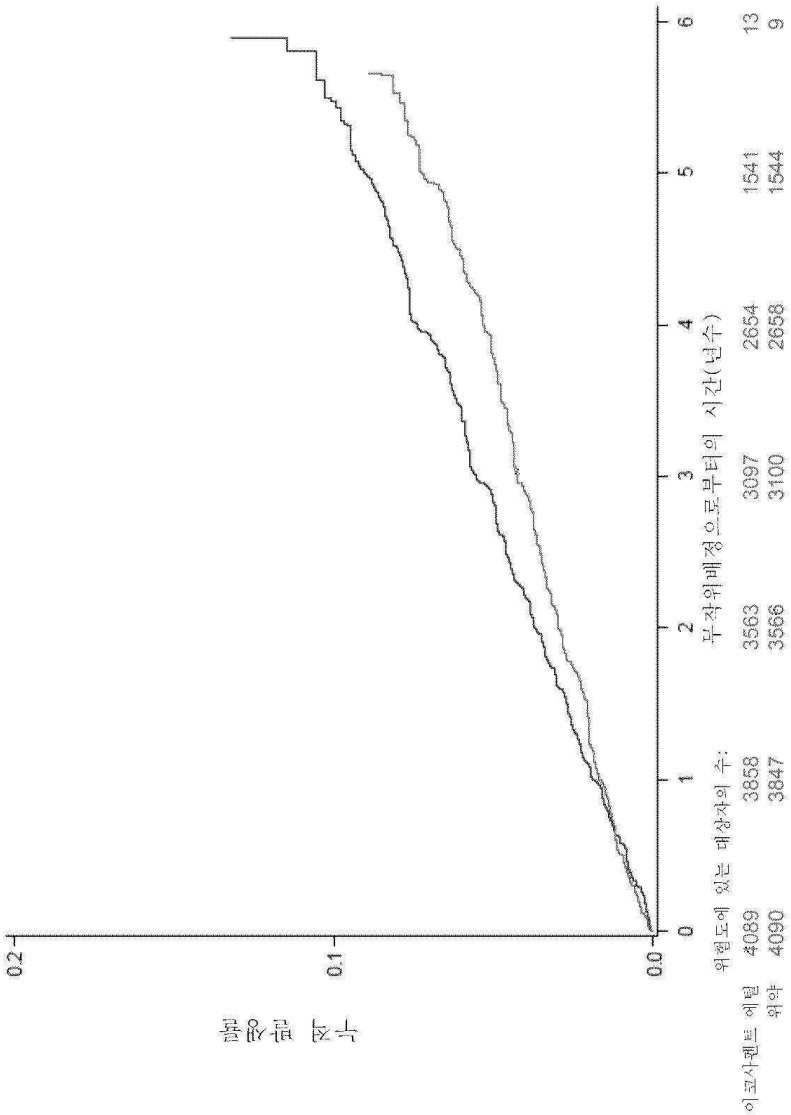
도면69c


고-위험도 1차 예방을 위한 이고자원도 (예방(n=1167)
심의의 출혈
147 (12.3%/5y)
비-중증
출혈, AF/F 없음
105 (8.9%/5y)
중증
출혈
31 (2.5%/5y)
AFF
38 (3.2%/5y)
AFF
출혈 없음
26
(2.2%/5y)
중증 출혈
AF/F
29
(2.4%/5y)
출혈 또는 AF/F 10회 중 어느 것도 발생하지 않음(85.5%/5y)
심의의 출혈(중증 출혈을 포함한) 및/또는
부수적인 AF/F 173(11.5%/5y)
고-위험도 1차 예방을 위한 위약(n=1167)
심의의 출혈
120 (10.0%/5y)
비-중증
출혈, AF/F 없음
90 (7.5%/5y)
중증
출혈
26 (2.2%/5y)
AFF
20 (1.7%/5y)
AFF
출혈 없음
14
(1.2%/5y)
중증 출혈
AF/F
24
(2.0%/5y)
출혈 또는 AF/F 10회 중 어느 것도 발생하지 않음(88.8%/5y)
심의의 출혈(중증 출혈을 포함한) 및/또는
부수적인 AF/F 134(11.2%/5y)

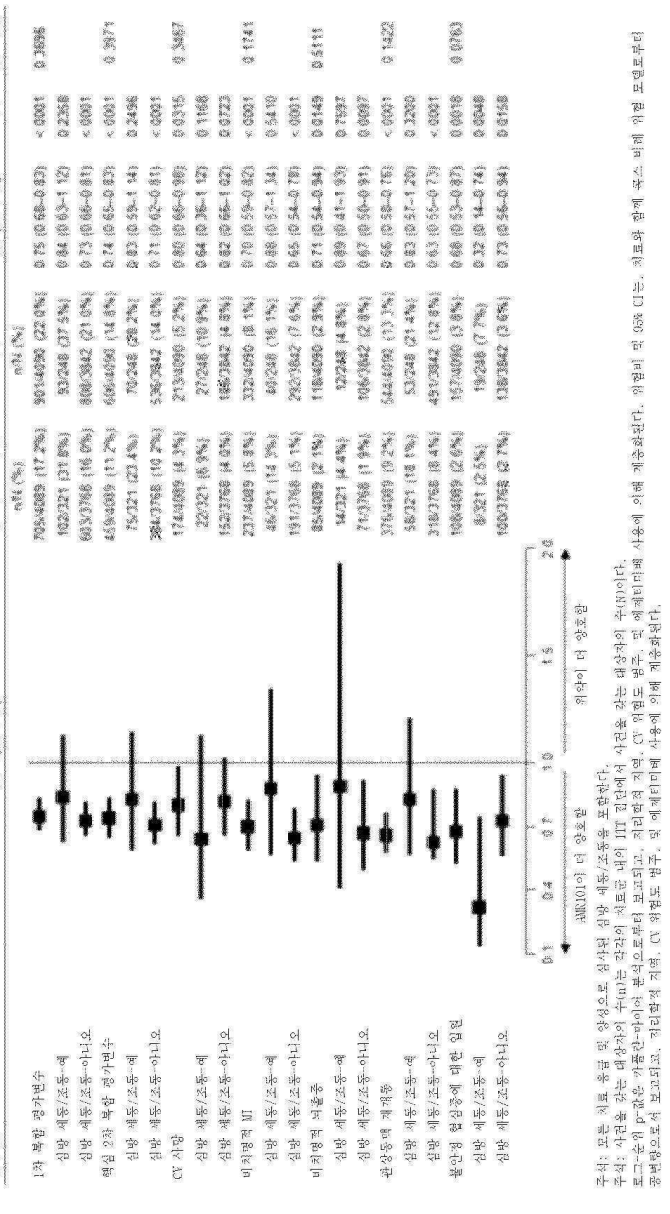
도면70a


치료 아암에 의한, 24시간 이상의 입원을 요하는 심방 세동 및/또는 심방 조동의 평가변수
대 시간에 대한 카플란-마이어 곡선
AMR101
위약
로그-순위 P 값: 0.0037
HR (95% CI): 1.500 (1.138, 1.976)
누적 발생률
무작위배정으로부터의 시간(년수)
위험도에 있는 대상자의 수:
AMR101 4089 3907 3650 3205 2787 1637 13
위약 4090 3894 3642 3193 2750 1620 10
AMR101 = 이코사펜트 에틸

도면70b


누적 발생률
0.0
0.1
0.2
0
1
2
3
4
5
6
무작위배정으로부터의 시간(년수)
위험도에 있는 대상자의 수:
이코사펜트 에틸 4089 3858 3563 3097 2654 1541 13
위약 4090 3847 3566 3100 2658 1544 9

도면71



주석: 모든 치료 후를 및 양성으로 심사된 심방 세동/조동을 포함한다.
주석: 다른 열 라벨은 대상자의 수(%)로 각각의 치료군 내의 ITT 집단에 서 다른 열 라벨은 대상자의 수(%)이다.
로그-순위 p-값은 계층화되지 않은 카플란-마이어 분석으로부터 보고되고, 치료 효과 (위험 차, CI, 위험도 비율, 및 해당 CI)는 계층화 변수 스케줄 이벤 모델로부터 공변량으로서 보고되고, 지리적 지역, CV 위험도 범주, 및 에테디베 사용에 이벤 계수화된다.

도면72

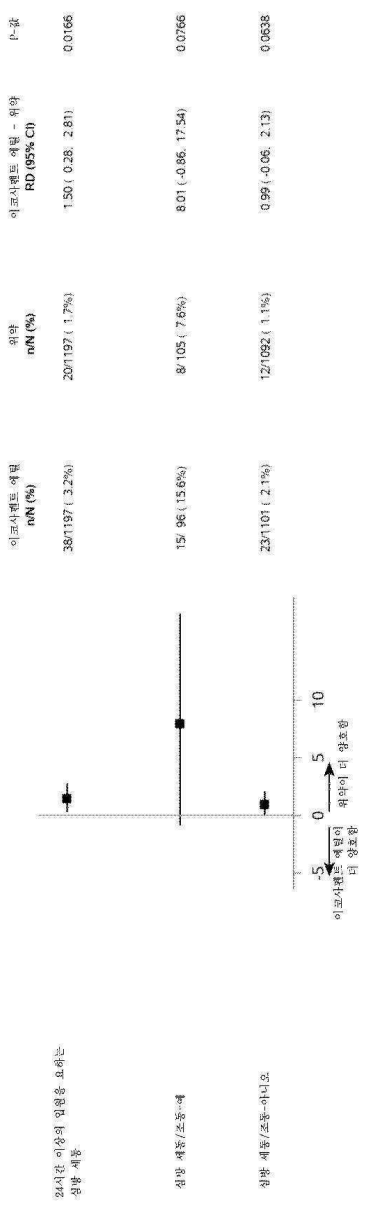
	아고사벨트 에틸 n/N (%)	위약 n/N (%)	HR (95% CI)	pVal	Int pVal
1차 복합 평가변수	705/4089 (17.2%)	901/4090 (22.0%)	0.75 (0.68, 0.83)	<0.0001	
심방 세동/조동-예	102/ 321 (31.8%)	94/ 251 (37.5%)	0.85 (0.64, 1.12)	0.2425	0.3589
심방 세동/조동-아니오	603/3768 (16.0%)	807/3839 (21.0%)	0.73 (0.66, 0.81)	<0.0001	
핵심 2차 복합 평가변수	459/4089 (11.2%)	606/4090 (14.8%)	0.74 (0.65, 0.83)	<0.0001	
심방 세동/조동-예	75/ 321 (23.4%)	70/ 251 (27.9%)	0.84 (0.61, 1.16)	0.2951	0.3391
심방 세동/조동-아니오	384/3768 (10.2%)	536/3839 (14.0%)	0.71 (0.62, 0.81)	<0.0001	
CV 사망	174/4089 (4.3%)	213/4090 (5.2%)	0.80 (0.66, 0.98)	0.0315	
심방 세동/조동-예	22/ 321 (6.9%)	27/ 251 (10.8%)	0.65 (0.37, 1.14)	0.1283	0.3752
심방 세동/조동-아니오	152/3768 (4.0%)	186/3839 (4.8%)	0.82 (0.66, 1.02)	0.0706	
비치명적 MI	237/4089 (5.8%)	332/4090 (8.1%)	0.70 (0.59, 0.82)	<0.0001	
심방 세동/조동-예	46/ 321 (14.3%)	40/ 251 (15.9%)	0.89 (0.58, 1.36)	0.5958	0.1481
심방 세동/조동-아니오	191/3768 (5.1%)	292/3839 (7.6%)	0.65 (0.54, 0.78)	<0.0001	
비치명적 뇌졸중	85/4089 (2.1%)	118/4090 (2.9%)	0.71 (0.54, 0.94)	0.0149	
심방 세동/조동-예	14/ 321 (4.4%)	12/ 251 (4.8%)	0.90 (0.41, 1.96)	0.7954	0.4855
심방 세동/조동-아니오	71/3768 (1.9%)	106/3839 (2.8%)	0.67 (0.50, 0.91)	0.0095	
관상동맥 재개통	376/4089 (9.2%)	544/4090 (13.3%)	0.66 (0.58, 0.76)	<0.0001	
심방 세동/조동-예	58/ 321 (18.1%)	54/ 251 (21.5%)	0.82 (0.57, 1.20)	0.3065	0.1496
심방 세동/조동-아니오	318/3768 (8.4%)	490/3839 (12.8%)	0.63 (0.55, 0.73)	<0.0001	
불안정 협심증에 대한 입원	108/4089 (2.6%)	157/4090 (3.8%)	0.68 (0.53, 0.87)	0.0018	
심방 세동/조동-예	8/ 321 (2.5%)	19/ 251 (7.6%)	0.33 (0.14, 0.76)	0.0058	0.0831
심방 세동/조동-아니오	100/3768 (2.7%)	138/3839 (3.6%)	0.73 (0.56, 0.94)	0.0154	

약어: CI = 신뢰 구간; HR = 위험비; Int = 상호작용; ITT = 치료-의향; pVal = p-값.

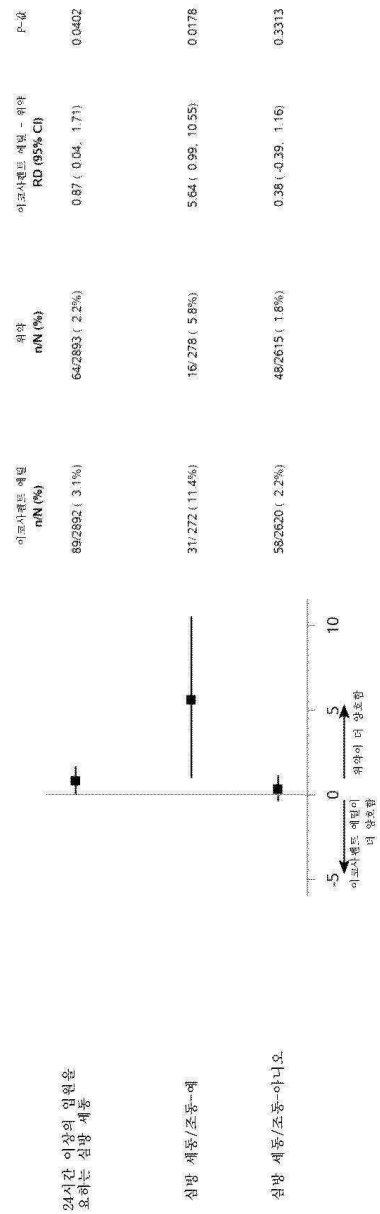
도면73

약어: CI = 신뢰 구간; HR = 위험비; Int = 상호작용; ITT = 치료-의향; pVal = p-값.

도면74


이코사펜트 에틸 n/N (%)
위약 n/N (%)
이코사펜트 에틸 - 위약 RD (95% CI)
P-값
24시간 이상의 임원응 요하는 심방 세동
38/1197 (3.2%)
20/1197 (1.7%)
1.50 (0.28, 2.81)
0.0166
심방 세동/조동-예
15/ 96 (15.6%)
8/ 105 (7.6%)
8.01 (-0.86, 17.54)
0.0766
심방 세동/조동-아니오
23/1101 (2.1%)
12/1092 (1.1%)
0.99 (-0.06, 2.13)
0.0638
-5
0
5
10
이코사펜트 에틸이 더 양호함
위약이 더 양호함

도면75

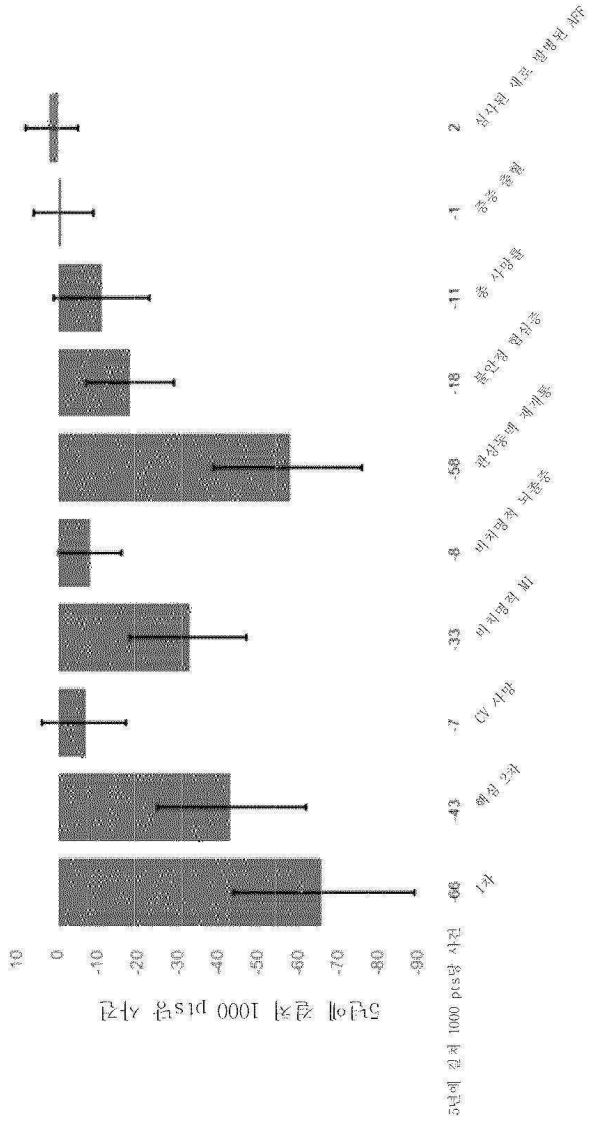

이코사펜트 에틸
n/N (%)
위약
n/N (%)
이코사펜트 에틸 - 위약
RD (95% CI)
p-값
89/2892 (3.1%)
64/2893 (2.2%)
0.87 (0.04, 1.71)
0.0402
31/272 (11.4%)
16/278 (5.8%)
5.64 (0.99, 10.55)
0.0178
58/2620 (2.2%)
48/2615 (1.8%)
0.38 (-0.39, 1.16)
0.3313
24시간 이상의 입원을
요하는 심방 세동
심방 세동/조동-예
심방 세동/조동-아니오
-5
0
5
10
이코사펜트 에틸이
더 양호함
위약이 더 양호함

도면76

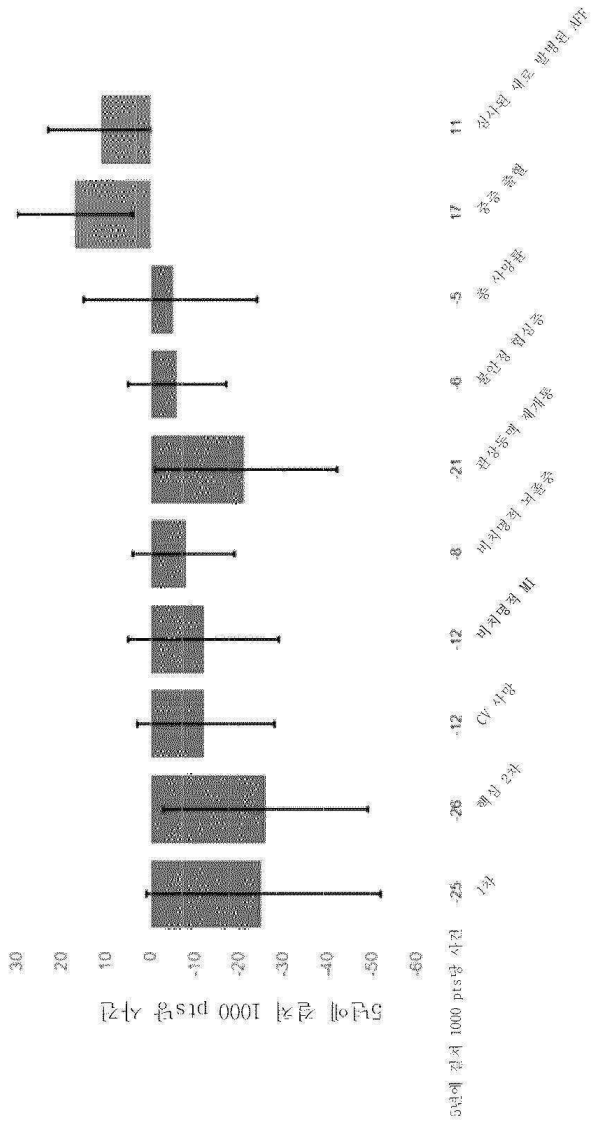
[1] 각각의 하위군에 대한 로그-순위 검정 통계량 및 p-값은 카플란-마이어 분석으로부터 보고되며, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다. 각각의 하위군에 대한 위험비 및 95% CI는, 치료와 함께 콕스 비례 위험 모델로부터 공변량으로서 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

[2] 하위군 상호작용에 의한 치료군에 대한 P-값은, 치료, 하위군, 및 하위군 상호작용에 의한 치료와 함께 콕스 비례 위험 모델로부터 공변량으로서 보고되고, 지리학적 지역, CV 위험도 범주, 및 에제티미베의 사용에 의해 계층화된다.

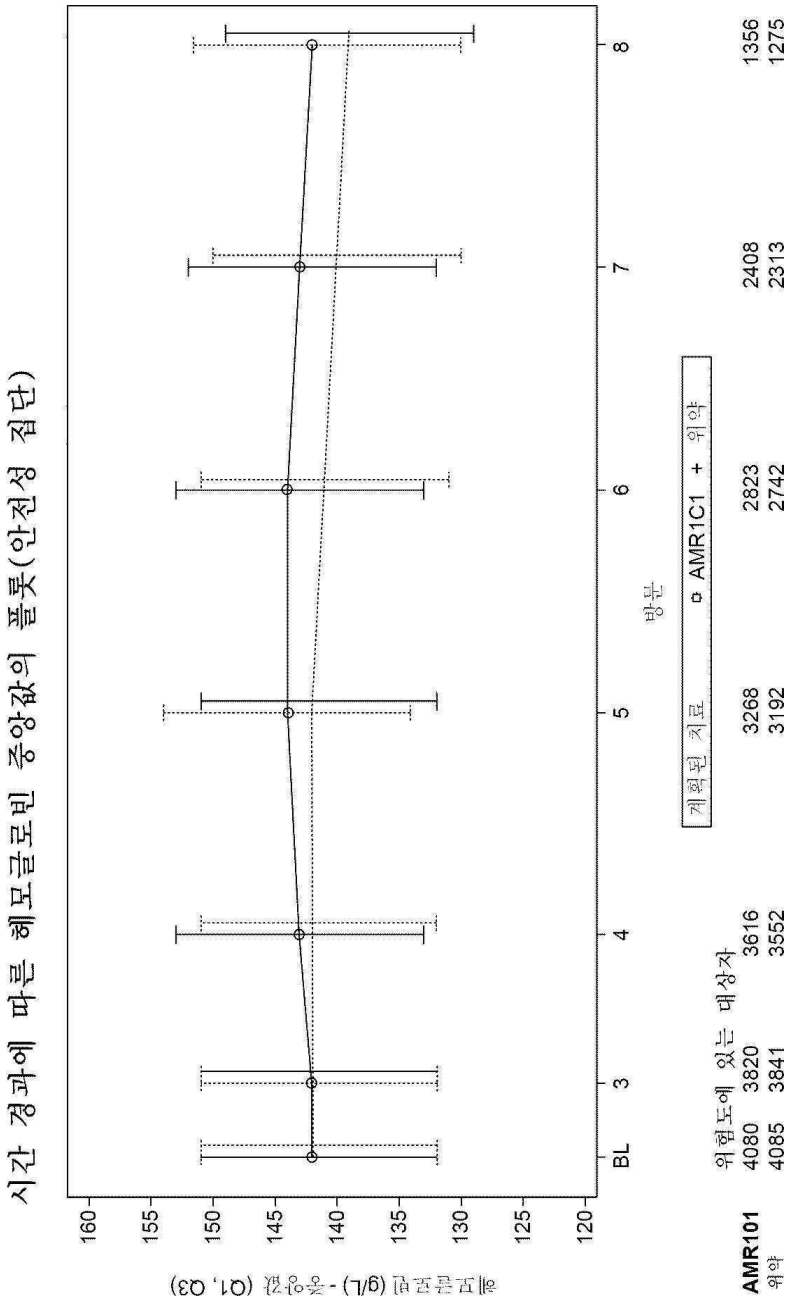
도면77


심사원 재료 발병보 사F
중증 출혈
총 사망률
불안정 협심증
관상동맥 재개통
비치명적 뇌졸중
비치명적 MI
CV 사망
혈심 오차
사
5년에 걸쳐 1000 pts당 사건
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
5년에 걸쳐 1000 pts당 사건
2
-1
-11
-18
-58
-8
-33
-7
-43
-66

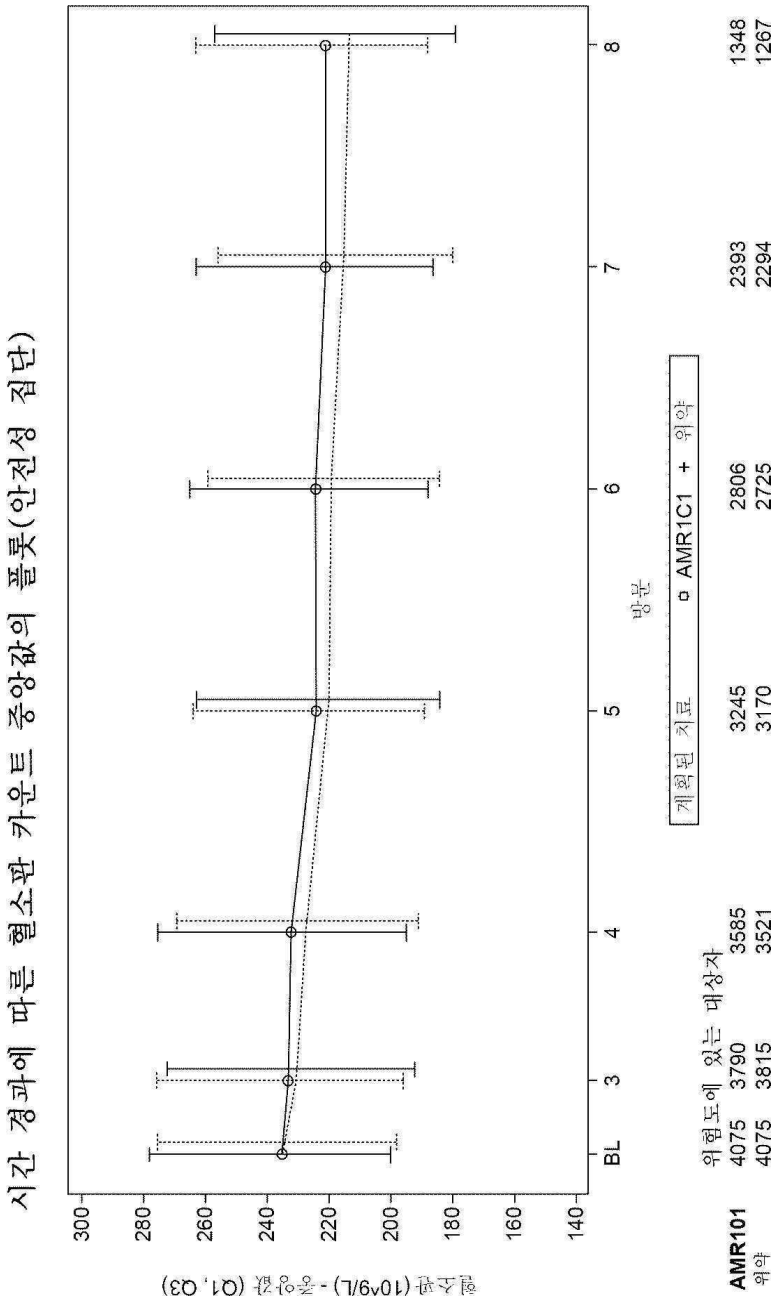
도면78


5년에 걸쳐 1000 pts당 사건
-25 1차
-26 혈청 2차
-12 CV 사망
-12 비치명적 MI
-8 비치명적 뇌졸중
-21 관상동맥 재개통
-6 불안정 협심증
-5 총 사망률
-17 중증 출혈
-11 심사위 새로 발병한 AFF
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
5년에 걸쳐 1000 pts당 사건

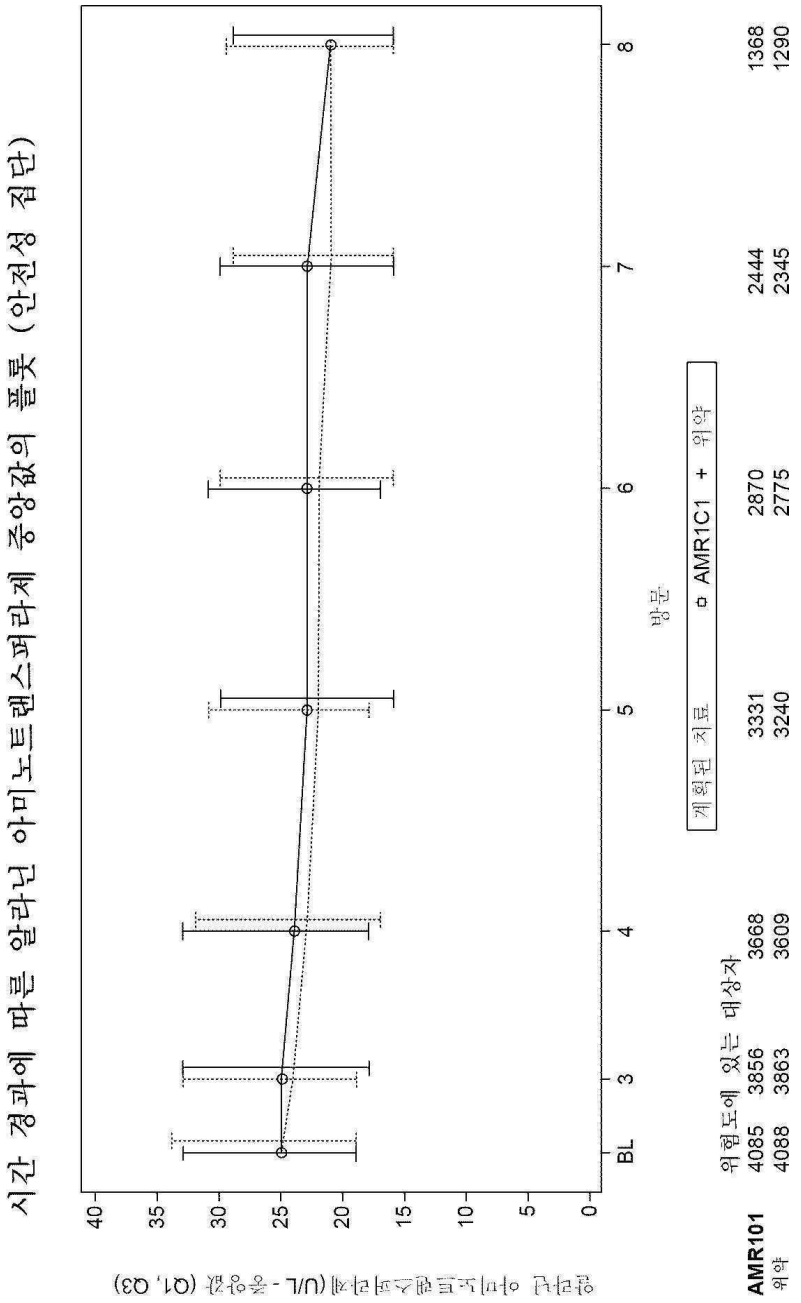
도면79


시간 경과에 따른 헤모글로빈 중앙값의 플롯(안전성 집단)
헤모글로빈 (g/L) - 중앙값 (Q1, Q3)
160
155
150
145
140
135
130
125
120
BL
3
4
5
6
7
8
방문
계획된 치료
AMR1C1 + 위약
위험도에 있는 대상자
AMR101
위약
4080 3820 3616 3268 2823 2408 1356
4085 3841 3552 3192 2742 2313 1275

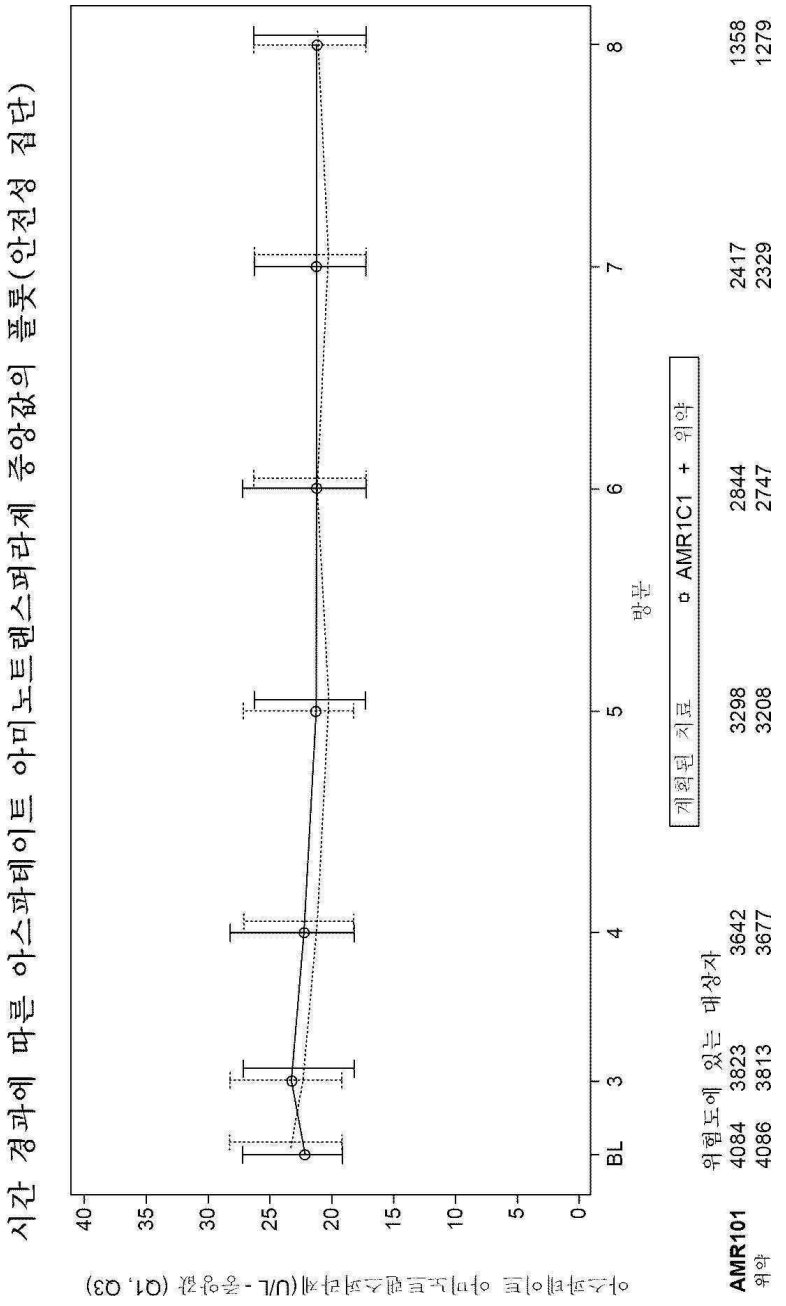
도면80


시간 경과에 따른 혈소판 카운트 중앙값의 플롯(안전성 집단)
혈소판 (10^9/L) - 중앙값 (Q1, Q3)
300
280
260
240
220
200
180
160
140
BL
3
4
5
6
7
8
방문
계획된 치료
AMR1C1 + 위약
위험도에 있는 대상자
AMR101
위약
4075 3790 3585 3245 2806 2393 1348
4075 3815 3521 3170 2725 2294 1267

도면81

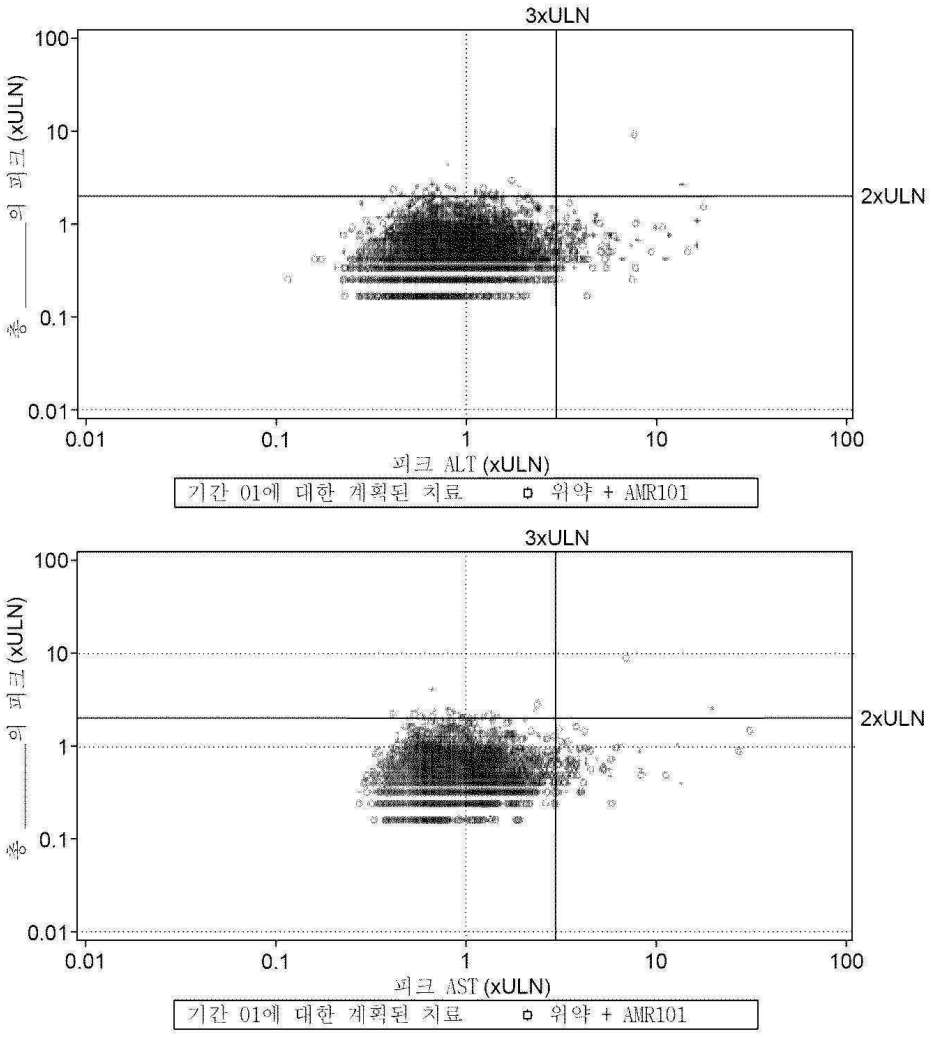

시간 경과에 따른 알라닌 아미노트랜스퍼라제 중앙값의 플롯 (안전성 집단)
알라닌 아미노트랜스퍼라제(U/L - 중앙값 (Q1, Q3))
40
35
30
25
20
15
10
5
0
BL
3
4
5
6
7
8
방문
계획된 치료
AMR1C1 + 위약
위험도에 있는 대상자
AMR101
위약
4085 3856 3668 3331 2870 2444 1368
4088 3863 3609 3240 2775 2345 1290

도면82


시간 경과에 따른 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 중앙값의 플롯(안전성 집단)
아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(U/L - 중앙값 (Q1, Q3))
0
5
10
15
20
25
30
35
40
BL
3
4
5
6
7
8
방문
개회된 치료
AMR1C1 + 위약
위험도에 있는 대상자
AMR101
위약
4084 3823 3642 3298 2844 2417 1358
4086 3813 3677 3208 2747 2329 1279

도면83

ALT 또는 AST의 피크 값 대 총 빌리루빈의 피크 값의 분포의 플롯 - 약물-유도 중증 간독성
(ITT 집단)



약어: ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST = 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; ITT = 치료-의향; ULN = 정상 상한치; vs = 대.