의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-05-01	**접수번호**	20240080721
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		알보젠코리아(주)		
제 품 명		바세파연질캡슐998밀리그램(이코사펜트산에틸)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		이코사펜트산에틸(20240223-211-J-1613)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(연질캡슐제)/ 1캡슐(1499밀리그램) 당 이코사펜트산에틸1000밀리그램(이코사펜트산에틸(EPA)(으)로서 998.0 밀리그램)		
최종 허가 사항	**허가일자**	2025-05-22		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 미국: VASCEPA capsule, Amarin Pharma, Inc., 0.5g, 1g, 2012.07.26. 허가 • 유럽: Vazkepa 998 mg soft capsules, Amarin Phamceuticals Ireland Limited, 998 mg, 2021.03.26. 허가		
허가부서		의약품허가총괄과	**허가담당자**	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 강선경 심사원, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 최란 주무관, 최정윤 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 연구관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	**GMP 담당자**	정인식 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

다음의 심혈관 고위험이 있고, 트리글리세리드(TG) 수치가 높고 (≥150 mg/dL), 스타틴으로 치료 중인 성인 환자에서 심혈관계 사건(심혈관 질환으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중, 관상동맥 혈관재형성술, 또는 불안정 협심증으로 인한 입원)에 대한 위험성 감소 - 심혈관계 질환 병력 환자 또는 - 당뇨병과 1개 이상의 심혈관계 위험인자가 있는 환자

○ 용법·용량

성인에서 이 약의 권장 용량은 1회 2캡슐(캡슐 당 998mg), 1일 2회(1일 총 4캡슐) 식사와 함께 또는 식사 후 경구 투여한다. 이 약의 복용을 잊은 경우 기억난 즉시 이 약을 복용한다. 단, 복용하지 못한 약을 보충하기 위해 한 번에 두 배의 용량을 복용하지 않는다. 이 약은 씹거나 녹이거나 부수어서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약의 주성분, 땅콩 또는 콩류, 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 유전성 과당 불내증 환자(이 약은 소르비톨과 말티톨이 함유되어 있음) **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 생선에 과민성 또는 알러지가 있는 환자 2) 간장애 환자 3) 심방세동 또는 조동 병력 환자 4) 항응고제를 투여하고 있는 환자(병용 투여 시, 혈액 내 혈소판을 억제하거나 출혈의 위험이 있을 수 있다.) **3. 이상반응** 1) 이상반응 개요 이 약과 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 출혈(11.8%), 말초부종(7.8%), 심방세동(5.8%), 변비(5.4%), 근골격 통증(4.3%), 통풍(4.3%) 및 발진(3.0%)이었다. 2) 이상반응 목록 [표 1]에 REDUCE-IT 임상시험(추적 관찰 기간 중앙값 4.9년)에서 이 약에 대해 보고된 이상반응을 체내 기관별로 분류하여 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게 (10% 이상),

흔하게 (1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게 (0.1% 이상 1% 미만), 드물게 (0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게 (0.01% 미만), 빈도 불명 (활용할 수 있는 자료로부터 추정 불가능)

[표 1] 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도불명
각종 면역계 장애			과민성	인두종창
대사 및 영양 장애		통풍		
각종 신경계 장애			미각장애[1]	
각종 심장 장애		심방세동 또는 조동[2]		
각종 혈관 장애	출혈[2]			
각종 위장관 장애		변비[2], 트림		
피부 및 피하 조직 장애		발진		
근골격 및 결합 조직 장애		근골격계 통증		
전신 장애 및 투여 부위 병태		말초 부종		

주1 비린 맛

주2 추가 정보는 특정 이상반응에 대한 설명 참고

3) 특정 이상반응

(1) 출혈

출혈은 이 약 투여군에서 11.8%, 위약 투여군에서 9.9%가 보고되었다. 중대한 출혈은 항혈전제와 병용 투여할 경우, 이 약 투여군에서 발생률이 더 높았지만(이 약 3.4%, 위약 2.6%), 항혈전제를 병용 투여하지 않은 환자에서는 군간 동일했다(각각 0.2%).

이 약 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 출혈은 위장관 출혈(3.1%), 타박상(2.5%), 혈뇨(1.9%) 및 비출혈(1.5%)이었다.

(2) 심방세동 또는 조동

심방세동 또는 조동은 이 약 투여군에서 5.8%, 위약 투여군에서 4.5%가 보고되었다. 24시간 이상 입원이 필요한 심방세동 또는 조동은 이 약 투여군에서 3%, 위약 투여군에서 2%가 보고되었다.

심방세동 또는 조동의 병력이 있는 환자에서의 발생률도 이 약 투여군에서 더 빈번하게 보고되었다(이 약 12.5%, 위약 6.3%).

(3) 변비

변비는 이 약 투여군에서 5.4%, 위약 투여군에서 3.6%, 중대한 변비는 군간 유사하게 보고되었다(이 약 0.1%, 위약 0.2%).

이 임상시험에서 변비의 상대 발생률은 위약 내 치료 이하 용량의 경질 미네랄 오일(light mineral oil) (4mL)에 대한 잔류 완하 효과에 의해 교란되었을 수 있다.

4) 국외 시판 후 경험

다음의 이상 반응이 이 약의 시판 후 사용 중에 확인되었다.

- 혈액 중성 지방 증가
- 관절통
- 설사

- 복부 불편감
- 사지 통증

이러한 이상 반응은 불확실한 규모의 인구에서 자발적으로 보고되었기 때문에 일반적으로 빈도를 확실하게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 불가능하다.

4. 일반적 주의

1) 심방세동 또는 조동: 이 약은 입원이 필요한 심방세동 또는 조동 발생 위험을 증가시켰다(4. 이상반응 항 참조). 관련 병력이 있는 환자는 심방세동 또는 조동의 임상적 증상(예: 호흡곤란, 두근거림, 실신/어지러움, 흉부 불편감, 혈압 변화 또는 맥박 불규칙)에 대해 모니터링 해야한다. 필요시 심전도를 측정해야 한다.
2) 출혈: 이 약 투여 시 출혈 발생률이 증가되었다(4. 이상반응항 참조). 항혈전제 즉, 항혈소판제(예: 아세틸살리실산) 및/또는 항응고제와 함께 병용 투여하는 경우, 출혈 위험이 증가될 수 있으므로 정기적으로 모니터링 해야한다.
3) 간장애: 간장애 환자의 경우, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 농도를 치료 시작 전 및 치료중에 임상적으로 적절한 간격으로 모니터링 해야한다.
4) 부형제(소르비톨 및 말티톨): 이 약은 캡슐당 83 mg의 소르비톨과 30 mg의 말티톨을 함유하고 있다. 소르비톨의 경우, 소르비톨(또는 과당)을 함유한 다른 의약품 또는 식이 섭취량과의 부가 효과를 고려해야 하며, 병용 투여되는 다른 경구용 의약품의 생체 이용률에 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

1) 이 약은 약동학적으로 CYP450에 의해 주로 대사되는 약물(오메프라졸, 로시글리타존, 와파린 및 아토르바스타틴)에 영향이 없었다.
2) 이 약은 REDUCE-IT 임상시험에서 항혈전제와 병용투여 시 출혈 발생률이 더 높았다. 항혈전제와 병용시 출혈 위험이 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.(3. 이상반응 중 2)임상시험에서 나타난 이상반응 (1) 출혈 항 참고)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 임부에게 이 약을 투여한 자료는 없다. 동물시험에서 이 약이 태아로 이행됨이 확인되었다.(11. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 정보 참조). 이 약은 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 투여한다.
2) 수유부 : 이 약이 사람에서 모유로 이행되는 지는 알려져 있지 않다. 다만, EPA를 포함하는 오메가-3는 모유로 이행된다고 알려져 있고, 동물시험에서 모유로 이행됨이 확인되었다(11. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 정보 참조). 모유 수유의 유익성과 이 약 치료의 유익성을 고려하여, 수유 중단 또는 이 약 치료 중단 여부를 결정해야 한다.
3) 생식능 : 이 약이 사람의 생식능에 미치는 영향에 대해 연구되지 않았다. 동물시험에서 생식능에 미치는 영향은 없었다(11. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 정보 참조).

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
이 약의 약동학은 간장애 환자에서 연구되지 않았다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
이 약의 약동학은 신장애 환자에서 연구되지 않았다.

11. 과량 투여 시의 처치
이 약의 과다 복용에 대한 특별한 치료법은 없다. 과다 복용한 경우, 환자는 증상에 따라 치료를 받아야 하며 필요에 따라 보조 조치를 취해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않는다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이코사펜트산에틸은 오메가-3 지방산의 에이코사펜타엔산(EPA)의 안정적인 에틸에스테르이다. 다가불포화 지방산인 EPA는 심혈관계 사건 발생 감소에 기여하는 작용기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, 여러 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 추정된다.
잠재적인 작용 기전으로 트리글리세리드가 풍부한 지단백 감소에 따른 지단백 프로파일 개선, 대식세포 축적 감소, 염증 조절, 항혈소판 효과 등이 알려져 있다. 하지만, 각 개별효과의 임상적 의미는 명확하지 않다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
경구 투여 후, 이코사펜트산에틸은 흡수 과정에서 탈에스테르화되고, 활성 대사산물인 EPA는 소장에서 흡수되어 주로 흉관 림프계를 통해 체순환으로 유입된다. EPA의 최고 혈장 농도(C_{max})는 이 약을 식사와 함께 또는 식후 경구 투여했을 때 약 5시간 이내에 도달되었다. 식이 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.
(2) 분포
EPA의 정상상태(steady-state)에서 평균 분포 용적은 약 88L이다. 혈장에서 순환하는 EPA의 대부분은 인지질, 중성지방, 콜레스테릴 에스테르에 결합되어 있으며, 1% 미만이 비에스테르화 지방산으로 존재한다. 비에스테르화 EPA의 99% 이상이 혈장 단백질에 결합한다.
(3) 대사
EPA는 식이 지방산과 유사한 베타 산화를 통해 주로 간에서 대사된다. 베타 산화는 EPA의 긴 탄소 사슬을 아세틸 코엔자임 A로 분할하며, 이는 크렙스 회로를 통해 에너지로 전환된다. 시토크롬 P450을 매

개로 한 대사는 EPA 제거의 미미한(minor) 경로이다.

(4) 배설

정상 상태(steady-state)에서 EPA의 혈장 제거 반감기(t1/2)는 89시간이었고, 총 혈장 청소율은 684mL/hr 이었다. 이코사펜트산에틸은 신장 배설을 거치지 않았다.

3) 임상시험 정보

REDUCE-IT 연구는 8,179명의 (이 약 4,089명, 위약 4,090명) 심혈관계 질환 병력(70.7%)이 있거나 당뇨병과 1개 이상의 심혈관계 질환의 위험 요소(29.3%)가 있고, 스타틴 요법 중이며, LDL-콜레스테롤 수치가 >40mg/dL 및 ≤100mg/dL이고 트리글리세리드(TG) 수치가 상승된(환자의 90%는 TG ≥150 mg/dL 및 <500 mg/dL이었음) 성인 환자를 대상으로 한 다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 사건기반 임상시험이다.

심혈관계 질환 병력이 있는 환자는 관상 동맥 질환, 뇌혈관 또는 경동맥 질환 또는 말초 동맥 질환의 병력이 있는 45세 이상의 환자로, 다른 위험 그룹의 환자는 의학적 치료가 필요한 당뇨병이 있고 적어도 하나 이상의 심혈관계 위험 요소가 있는 50세 이상의 환자로 정의했다.

환자는 바세파(1일 4캡슐)와 위약으로 1:1로 무작위 배정되었다. 평균 추적 관찰 기간은 4.9년이었고 환자의 99.8%가 임상시험이 종료되거나 사망할 때까지 활력 상태가 추적 되었다.

환자의 베이스라인 특징은 평균 연령 중앙값 64세였고, 65세 이상은 46%이었으며, 28.8%가 여성이었다. 인종은 백인, 아시아인, 히스패닉계 및 흑인이 각각 90.2%, 5.5%, 4.2%및 1.9%이었다. 심혈관계 위험 요소는 고혈압(86.6%), 제2형 당뇨병(57.8%), eGFR < 60 mL/min/1.73m^2(22.2%), 울혈성 심부전(17.7%), 현재 매일 흡연 중(15.2%) 등이 포함되었다. 베이스라인에서 대부분의 환자는 중강도(63%) 또는 고강도(31%)의 스타틴 요법을 받고 있었고, 한 개 이상의 항혈소판제 및/또는 항혈전제(85.5%), 베타 차단제(70.7%), 항고혈압제(95.2%), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제(51.9%), 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB; 26.9%)를 복용하였다. 이 시험에서 PCSK9 억제제를 복용하는 환자는 제외되었다.

안정적인 지질 저하요법(스타틴±에제티미브)에서 베이스라인 LDL-C 중앙값[Q1, Q3]은 75.0 [62.0, 89.0] mg/dL, 공복 TG 중앙값[Q1, Q3]은 216.0[176.0, 272.5]mg/dL, 평균값[SD]은 233.2[80.1]mg/dL 이었다.

이 약은 1차 복합 평가 변수(심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중, 관상 동맥 혈관 재형성, 또는 불안정 협심증으로 인한 입원의 첫 발생까지의 시간, p<0.0001) 및 주요 2차 복합 평가 변수(심혈관계 사망, 심근경색, 또는 뇌졸중의 첫 발생까지의 시간, p<0.0001)를 유의하게 감소시켰다. 1차 및 2차 평가 변수 결과는 [표 2]와 같으며 시간에 따른 1차 복합 평가 변수 및 주요 2차 복합 평가 변수의 사건 발생 곡선(The Kaplan-Meier estimates)은 [그림 1] 및 [그림 2]와 같다.

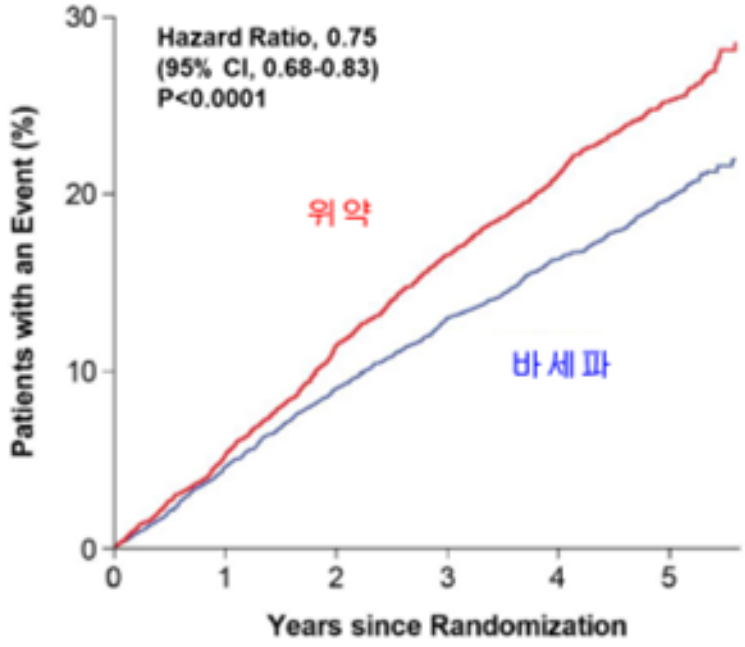
[표 2] REDUCE-IT에서 1차 및 2차 평가 변수 결과

	이 약	위약	이 약 대 위약
	N=4,089 n (%)	N=4,090 n (%)	위험비 (95% CI)
1차 복합 평가 변수			
심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중, 관상 동맥 혈관 재형성, 불안정 협심증으로 인한 입원(5-MACE)	705 (17.2)	901 (22.0)	0.75 (0.68, 0.83)
주요 2차 복합 평가 변수			
심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중 (3-MACE)	459 (11.2)	606 (14.8)	0.74 (0.65, 0.83)

기타 2차 복합 평가 변수			
심혈관계 사망[1]	174 (4.3)	213 (5.2)	0.80 (0.66, 0.98)
모든 원인에 의한 사망[2]	274 (6.7)	310 (7.6)	0.87 (0.74, 1.02)
치명적 또는 비치명적 심근경색	250 (6.1)	355 (8.7)	0.69 (0.58, 0.81)
치명적 또는 비치명적 뇌졸중	98 (2.4)	134 (3.3)	0.72 (0.55, 0.93)
응급 또는 긴급 관상 동맥 혈관 재형성	216 (5.3)	321 (7.8)	0.65 (0.55, 0.78)
관상 동맥 혈관 재형성[3]	376 (9.2)	544 (13.3)	0.66 (0.58, 0.76)
불안정 협심증으로 인한 입원[4]	108 (2.6)	157 (3.8)	0.68 (0.53, 0.87)

주1 심혈관계 사망에는 판정된 심혈관 질환으로 인한 사망 및 인과관계가 불명확한 사망이 포함된다.
주2 모든 원인에 의한 사망 또는 총 사망률은 1차 복합 평가변수 또는 주요 2차 복합 평가변수의 구성요소가 아니다.
주3 사전 정의된 복합 2차 평가변수에는 응급 또는 긴급 혈관 재형성($p<0.0001$)이 포함된다; 관상 동맥 혈관 재형성은 모든 혈관 재형성의 구성요소이며 3차 평가변수로 사전 정의되었다.
주4 침습적/비침습적 검사결과응급 입원을 요하는 심근 허혈에 의해 발생한 것으로 결정된다.

[그림 1] REDUCE-IT에서 1차 복합 평가 변수의 카플란-마이어 추정 발생률

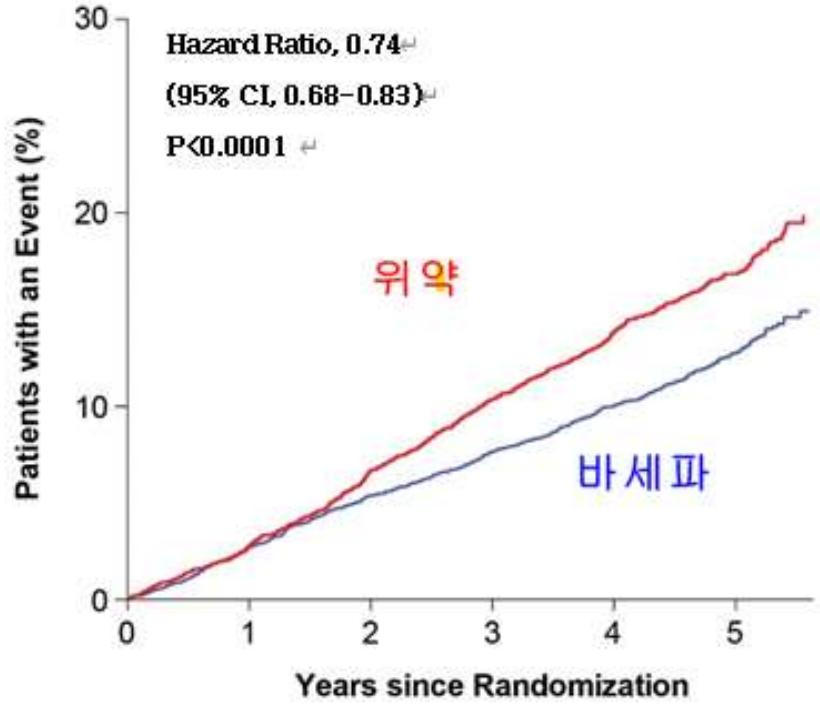


No. at Risk

위약	4090	3743	3327	2807	2347	1358
바세파	4089	3787	3431	2951	2503	1430

약어 : CI (신뢰구간, Confidence interval)

[그림 2] REDUCE-IT에서 주요 2차 복합 평가변수의 카플란-마이어 추정 발생률



No. at Risk

위약	4090	3837	3500	3002	2542	1487
바세파	4089	3861	3565	3115	2681	1562

약어 : CI (신뢰구간, Confidence interval)

베이스라인의 TG 및 LDL-C 중앙값은 시험군간 유사했다. 베이스라인에서 1년까지 TG 중앙값 변화량(변화율)은 시험군은 –39mg/dL (-18%), 위약군은 5mg/dL(2%)이었고, LDL-C 중앙값 변화량(변화율)은 시험군 2mg/dL(3%), 위약군은 7mg/dL(10%)이었다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

26주간의 형질전환 마우스 시험에서, 이 약을 500, 1000, 2000, 4600 mg/kg으로 경구 투여 시, 4600mg/kg(체표면적 기준 임상 최대 용량의 5.6배)을 투여한 수컷 근위부 꼬리의 피부/피하 조직의 양성 편평 세포 유두종이 관찰되었으나, 임상적으로 유의미한 연관성은 없었다.

104주간의 랫드 발암성 시험에서, 0.09, 0.27, 0.91g/kg을 투여 시, 수컷의 모든 투여군 및 비투여군과 암컷 0.27g/kg(체표면적 기준 임상 최대 용량의 2.2배) 이상에서 장간막 림프절 내 양성의 혈관종과 혈관육종이 관찰되었고, 종양은 양성이었다.

(2) 유전독성

이 약은 시험관내 Ames 시험에서 돌연변이 유발성 및 설치류 골수 소핵시험(4.55g/kg)에서 음성이었으나, CHO 세포를 이용한 염색체 이상 시험에서는 양성으로 나타났다.

(3) 생식·발생독성

랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기배발생시험에서 3g/kg(체표면적 기준 임상 최대 용량의 7배)까지 투여 시 수태능에 영향이 없었다. 랫드 및 토끼를 대상으로 한 배태자 발생시험에서 최고 용량 수준(각각

2g/kg, 1g/kg; 체표면적 기준 임상 최대 용량의 각 5배)에서 배태자 발생에 영향이 없었다. 랫드를 대상으로 한 출생 전후 발생 시험에서 3g/kg까지 투여 시 세대간 태자 및 출생자 발생에 위해한 영향이 없었다.

(4) ^{14}C-Ethyl-EPA 분포

^{14}C-Ethyl-EPA를 투여받은 임신한 랫드에서, 태아와 태반에서 ^{14}C-Ethyl-EPA 농도는 투여 후 24시간에 모체 혈장 농도보다 각각 1.9배 및 3.6배 높았다.

^{14}C-Ethyl-EPA를 투여받은 수유 중인 랫드의 모유에서 ^{14}C-Ethyl-EPA 농도는 투여 후 24시간에 모체 혈장 농도보다 약 6~14배 높았다.

○ 저장방법 및 사용기간

-기밀용기, 실온보관(1~30℃)
-제조일로부터 48개월

○ 제조원

1. 수입(수입자): 알보젠코리아(주), 충청남도 공주시 정안면 정안농공단지길 55-8
2. 전공정위탁제조(제조의뢰자): Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited, 아일랜드, 88 Harcourt Street Dublin 2, D02 DK18
3. 일부공정위탁제조(제조자): Patheon Softgels BV, 네덜란드, De Posthoornstraat 75048 AS Tilburg – 포장공정 외 전공정
4. 일부공정위탁제조(제조자): Reed-Lane, Inc, 미국, 359 Newark Pompton Turnpike Wayne, NJ 07470 – 1,2차 포장

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 이코사펜트산에틸

○ 등록번호 : 20240223-211-J-1613

○ 제조소 명칭 : K.D. Pharma Bexbach GmbH , K.D. Pharma Bexbach GmbH

○ 소재지 : Am Kraftwerk 6 - 8 66450 Bexbach Germany, Fabrikstraße 51 66424 Homburg Germany

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)**

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것

2. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2024.05.02.			
보완요청일자	2024.08.08.	2024.08.08.	2024.08.08.	2024.08.07.
보완접수일자	2025.04.04.	2025.04.04.	2025.04.04.	2025.04.04.
최종처리일자	2025.05.22.	2025.05.22.	2025.05.22.	2025.05.22.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 바세파연질캡슐은 이코사펜트산에틸을 함유하고 있는 품목으로, 기허가 된 이코사펜트산에틸연질캡슐300밀리그램의 적응증(고지혈증)과는 다른 새로운 효능, 유효성분의 함량증감, 새로운 용법용량으로 품목 허가 신청한 자료제출의약품임.
- 신청 적응증에 대하여 3편의 치료적 확증 임상시험자료를 제출하였고, 이 중 신청 효능효과를 뒷받침하는 핵심 임상시험은 REDUCE-IT 임상시험임

- REDUCE-IT 임상시험에서 심혈관 질환이 있거나, 당뇨 및 심혈관 위험 요인이 있고 스타틴을 투여시에도 중성지방이 높은 환자에서 MACE 복합변수(CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 심근 허혈에 의한 긴급 입원이 필요한 불안정 협심증) 발생에 대해 위약(미네랄 오일) 대비 우월성을 입증함
- 기타 ANCHOR(200≤TG<500mg/dL) 및 MARINE(500≤TG<2000mg/dL) 임상시험을 제출하였고, 고중성지방혈증 환자에서 EPA 투여시 지질수치가 개선되었음

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 바세파연질캡슐998밀리그램(이코사펜트산에틸)
- 약리작용 기전: 심혈관 질환의 감소에 기여하는 작용 기전은 명확하지 않으나, TG가 풍부한 지질단백질 감소, 항염증 효과, 대식세포 축적 감소, 및 항혈소판 효과와 함께 개선된 지질단백질 프로파일을 포함한 여러 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 추정됨

1.2. 기원 및 개발경위

- 이코사펜트산에틸은 최초 일본의 Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.에서 고지혈증 및 폐쇄성 동맥경화증에 의한 궤양, 통증 및 냉감의 개선에 대한 적응증으로 1990년 6월에 EPADEL capsule 300mg을 허가 받았음. 국내에서는 2022년 2월 18일에 풍림무약이 '풍림이코사펜트산에틸연질캡슐'을 일본 의약품집을 근거로 동일한 적응증으로 허가받음.
- Vascepaⓡ capsule(0.5g, 1g)은 아일랜드의 Amarin Pharmaceuticals가 중증 고중성지방혈증(TG≥500mg/dL) 성인 환자에서 중성지방 수치를 줄이기 위한 식이요법 보조제로 미국 FDA에서 2012년 7월 26일 허가받아 시판되었음. 이후 Amarin Pharmaceuticals가 REDUCE-IT 임상시험에서 스타틴과의 병용 요법으로 심혈관계 위험 감소를 입증함에 따라, 미국 FDA에서 2019년 12월 13일 적응증이 확대되었고, EMA에서는 2021년 3월 26일에 Vazkepa 998mg soft capsules로 허가되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 심혈관 질환은 전세계적으로 가장 많은 사망의 원인으로, 연간 1,700만명이 심혈관질환으로 사망하는 것으로 추정됨. 소득수준이 높은 선진국에서는 심혈관질환 사망률이 감소하기 시작하였으나, 저개발 또는 개발도상국가에서는 심혈관 질환이 빠르게 증가하고 있기 때문에 전세계적으로는 심혈관 질환의 규모는 계속 증가할 것

으로 예상됨

- 대부분의 심혈관 질환은 여러 가지 요인의 영향을 받는 다요인 질환임
- 죽상경화성 심혈관 질환(ASCVD)의 위험 요인들은 유전요인, 사회환경요인, 생활습관요인(흡연, 운동부족, 잘못된 식습관 등), 대사요인(고혈압, 당뇨병, 비만, 이상지질혈증 등)으로 나눌 수 있음. 이 중 심혈관질환의 예방을 위해 중요한 위험요인들은 질병에 대한 기여도가 크고 바꿀 수 있는 위험요인들로 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 흡연 등이 대표적임
- 심혈관 질환에는 순환계(심장, 혈관, 동맥)에 영향을 미치는 광범위한 의학적 문제가 포함됨. 심혈관 질환은 흔히 콜레스테롤 및 기타 지질 침착물을 결합하여 동맥벽 내에 구조적 변화를 일으키는 죽상동맥경화증(플라크(또는 아테롬)의 비정상적인 증가)으로 인해 발생함. 시간이 지남에 따라 플라크로 인해 혈관이 뻣뻣해지거나, 좁아지거나, 막히거나, 파열되어 혈전이 발생하고, 그 결과 허혈성 CV 및 심근경색(MI), 뇌졸중과 같은 흔한 CV 사건을 초래함
- 스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약제로 심혈관질환의 이환율과 사망률을 감소시키는 효과가 있음. 또한 스타틴을 투여할 수 없거나 스타틴 내약성이 나쁜 경우 최대 내약 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하는 것이 권장되고 있음
- LDL-C를 적극적으로 조절하더라도, 많은 환자의 경우 CV 사건 위험이 높은 상태가 유지될 수 있으며, 상승한 TG도 그 원인 중 하나임
- TG를 감소시키는 피브레이트 또는 니아신이 심혈관 질환의 위험을 낮추는지에 대해서는 아직 입증된 바 없음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 출혈 및 간장애

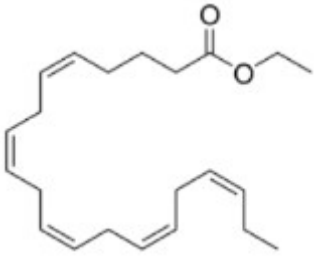
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

일반명	분자식	구조식
이코사펜트산에틸	$C_{22}H_{34}O_2$ 330.5 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 ■ 굴절률 □ 융점 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성 : 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, PP마개	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

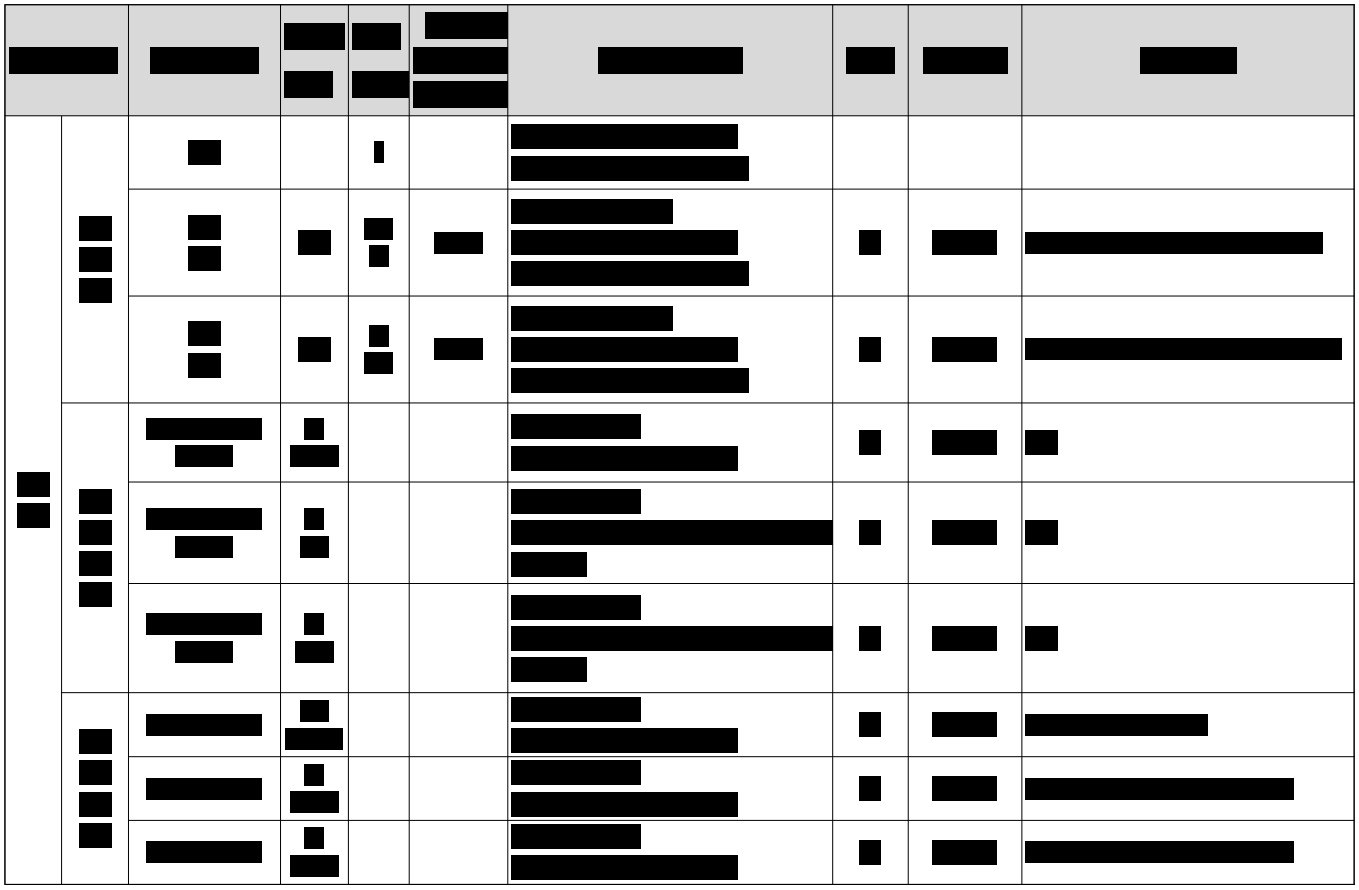
4.1. 독성시험자료 개요

- Epadel 300mg, 600mg, Mochida pharmaceutical Co., 1991년 일본 허가시 실시한 독성시험 문헌 번역본(영어) 제출
- 바세파연질캡슐(AMR101, Amarin Pharma Inc.)을 위해 Amarin이 의뢰하여 실시한 독성시험 결과보고서 제출

[redacted](업체 요구로 비공개)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted](업체 요구로 비공개)



4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- Ethyl-EPA, 그 대사물 및 불순물을 이용한 마우스 및 랫드에서의 단회투여 독성시험에 대한 문헌 요약 (Shibutani 1989a)

- Ethyl-EPA LD50는 마우스(암컷, 수컷), 랫드(수컷)은 > 20,000mg/kg, 랫드(암컷) > 15,000 ~ 20,000 mg/kg으로 확인됨. 경구 투여 후 유액성 물질의 항문 누출이 관찰되었으나, 사후 검사에서 이상소견 없었음.
- 경구 투여 후 대사물 EPA, DHA의 LD50는 마우스 > 20,000mg/kg, 랫드 > 10,000 ~ 20,000mg/kg으로 확인됨. 20,000mg/kg를 투여한 랫드 대부분이 사망했고, 사망 주요 원인은 비특이적 장자극 작용으로 인한 설사로 간주됨.
- 불순물(ODTA-E, ETA-E, AA-E, oxEPA-E) 및 대사물 DPA의 LD50는 마우스, 랫드에서 모두 > 20,000mg/kg이었음. 주요 증상은 유액성 물질의 항문 누출이었으나, 설사의 징후는 없었고, 사후 검사에서 이상소견 없었음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1 마우스 반복투여독성시험(업체 요구로 상세 시험이름 비공개)

- 28일 반복투여독성시험[redacted]

- NOAEL 2,000mg/kg/day, 대조군(미네랄오일) 대비 내약성 양호, 콜레스테롤이 용량 의존적으로 감소했음. TK에서 Ethyl-EPA는 1개체에서만 확인되었고, 그 외 LLOQ 미만이었고, unesterified EPA는 용량 비례보다 낮게 증가하였음. EPA는 1,000, 2,000mg/kg/day에 축적이 확인됨. 노출도 대비 추정치(unesterified EPA 농도) 약 4배의 안전역이 확인됨.

4.2.2.2 랫드(Wistar) 반복투여독성시험(업체 요구로 상세 시험이름 비공개)

- 28일 반복투여독성시험[redacted]

- 대조군(미네랄오일), AMR101-[redacted] 300, 1,000, 2,000mg/kg/day로 28일 반복투여 시, 임상증상으로 과도한 타액분비와 모발손실이 관찰됨. 암컷 모든 용량에서 용량과 상관없는 체중증가, 용량 의존적인 총백혈구수 증가, TG감소(2,000군에서만), 콜레스테롤감소, HDL-C 감소가 나타났고, 수컷에서 콜레스테롤 감소(1,000, 2,000군)와 HDL-C 감소(2,000군)이 관찰되었으나 조직병리학적 변화가 없었음.
- TK에서 Ethly-EPA는 9개 검체에서만 확인되었고, EPA는 용량 비례보다 낮게 증가하였음. Tmax는 1~4시간, 반복투여 시 AUC 및 t1/2의 축적이 관찰됨. NOAEL(2,000mg/kg)에서의 노출도는 사람 노출의 8배였음.

- AMR101-[redacted]과 [redacted] 28일 반복투여 비교시험(#522093)

- AMR101-[redacted](1,000, 2,000)과 [redacted](2,000)을 비교하기 위해 28일간 반복 투여 시, 군간 유의한 차이가 관찰되지 않았음(콜레스테롤 및 TG 감소).
- TK에서 EPA와 unesterified EPA는 군간 유사했고, EPA는 반복투여로 인한 축적이 없었으나, unesterified EPA는 축적이 두군 모두에서 나타났고, 그 경향성도 유사했음.

4.2.2.3 개(Beagle) 반복투여독성시험(업체 요구로 상세 시험이름 비공개)

- 39주 반복투여독성시험([redacted])

- 대조군(미네랄오일), AMR101-[redacted] 300, 1,000, 2,000mg/kg/day로 39주 동안 반복투여하였음. 임상증상으로 붉어진 피부와 탈모가 투여 13주, 39주(1,000, 2,000)에 뒷다리 및 외음부와 항문 사이에서 관찰되었고, 4주 회복시에는 수컷 2,000군에서만 1마리 관찰됨. 뒷다리에서 가피형성(1,000, 2,000)이 관찰되었으나 회복되었음. 심전도상에는 변화가 없었음. 호중구 및 총 백혈구 수가 13주 차에 증가하였으나 39주 차에 군 간 유의한 차이가 없었고, ALP 및 AST가 용량의존적으로 증가하였으나, 회복되었음. 코티솔 농도 감소(수컷 2,000, 암컷 1,000, 2,000), 콜레스테롤, LDL, HDL 감소(암수 모든군), TG 감소(용량의존적)는 회복되었고, 이는 AMR101의 약리학적 작용임. 비장 무게 증가(수컷 2,000)가 관찰되었으나, 조직병리학적 이상은 없었음. 병리학적 소견으로 부신의 액포변성과 심장에서 섬유증이 관찰되었으나 회복됨. 공포변성이 부신내측 피질(1,000, 2,000)에서 관찰됨. 따라서, 털 이상(기름짐), 피부변화(발적, 건조한 또는 벗겨지는 피부) 및 모발 손실, 부신 내측 피질의 상피 과형성 및 공포변성이 용량 관련 변화로 나타났다고 관련됨에 따라 NOAEL은1,000mg/kg/day로 결정됨. NOAEL에서의 노출도는 건강한 사람에서의 노출도 대비 8배의 안전역이 있었음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험([redacted](업체 요구로 상세 시험이름 비공개))에서 살모넬라 균주(TA98, TA100, TA1535, TA1537) 및 대장균(WP2uvrA)에서 5개 농도(1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000, 1:100000)에서 음성이었음.
- CHO 세포를 이용한 염색체이상 시험

- S9 부재하에 0.5, 1.0, 2.0, 5uL/ml 농도 중 2uL/mL이상에서 구조적 염색체 이상 수가 통계적으로 유의하게 증가함($p<0.05$)(#01-0680-G2)
- 추가 시험에서 S9 부재하에서 150ug/mL(세포독성이 있는 농도)와 S9존재하에 25, 30 ug/mL에서 양성이 나타남(#21548, #21549)
- 표준 대조물질로 올레산 및 리놀레산(S9 동반시 20 ug, 부재시 70 ug)을 사용하여 추가 분석 실시함([redacted]

[redacted]). EPA의 경우 S9 동반시 25 ug/mL, 부재시 80 ug/mL에서 시험되었고, 표준 대조물질 및 EPA 모두에서 양성이 관찰됨. S9 부재하에 세포 수 감소 및 배양 및 슬라이드 관찰사항으로 세포에 독성이 있었음.

- 올레산과 리놀레산으로 확인된 양성반응을 고려할 때, Ethyl-EPA 본 분석에서 계열 효과가 나타날 가능성이 높음. 생체 내 소핵 검사 및 104주 랫드 및 26주 유전자 삽입 마우스 발암성 시험을 포함한 다른 검사에서 음성 결과를 볼 때, 임상 용량에서 사람에서 나타날 가능성이 매우 낮다고 판단함.

- 설치류 골수 소핵시험([redacted]): Ethyl-EPA 50mL/kg(4,550 mg/kg)을 복강으로 단회 투여시 음성으로 나타남.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 수태능 및 초기 배아 발생 독성시험: 문헌참고(Saito 1989a)

- 랫드(Wistar) 암수 24마리에게 Ethyl-EPA 300, 1,000, 3,000mg/kg를 대조군(증류수)로 투여
- 수태능에 영향을 미치지 않음(조직학적 검사 및 정자 분석 미실시)
- 태자에서 경추늑골 발생률의 증가(3,000mg/kg)에서 확인되었으나, 그 차이가 극히 적었고, 대조군과 전체 골격 발생률에 차이가 영향이 없음으로 판단. 부모 독성 NOEL 300 mg/kg(체중감소 및 섭취량 감소, 임상증상), 태자 독성 NOEL 3,000 mg/kg으로 판단함.

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험 (신약만 해당)(업체 요구로 상세 시험이름 비공개)

- 랫드([redacted])

- 대조군(미네랄오일), AMR101 300, 1,000, 2,000 mg/kg/day, GD6~16 투여 시, 체중 증가, 먹이 섭취능력, 임상적 관찰에 뚜렷한 영향이 없었음. 배태자 사망 발생률, 평균 태자 무게, 태자 이상 및 변이의 유형과 분포가 투여의 명확한 영향을 나타내지 않아 모체 및 태자 독성 모두 NOEL 2,000 mg/kg/day. 기관형성기간 중 배아독성 또는 태자 이상이 없었음.

- 토끼(문헌 Shibutani 1989d)

- 대조군(증류수), Ethyl-EPA 100, 300, 1,000 mg/kg, GD6~18 투여시, 체중 및 섭취량의 유의한 감소(1,000), 흡수된 태자만 있는 어미 1마리가 1,000 mg/kg에서 확인되었으나, 체중감소에 따른 영양 장애로 인한 태자 사망으로 판단됨. 태자는 골격 및 외부 기형이 용량의존성 확인되지 않고, 대조군과의 유의한 차이가 없었음. 또한 시험군의 모든 골격 기형은 흉골 융합이고 대조군은 우발적 기형이므로, 기형 발생에는 영향이 없는 것으로 판단함. 모체 NOEL 300 mg/kg/day, 발생독성 NOEL 1,000 mg/kg/day.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (문헌 Shibutani 1989e)

- 랫드에 대조군(증류수), Ethyl-EPA 300, 1000, 3,000mg/kg, GD 17~ 출산 후 20일을 투여시,

- 모체에 대한 영향: 전반적인 상태변화 없음. 모체(F0) NOEL=3,000mg/kg
- F1에 대한 영향: 300mg/kg 수컷 수태율이 55%로 낮았으나, 대조군과 유의하게 다르지 않고 용량의존성이 없었음. 수태능이 확인되지 않은 수컷의 정자 검사에서 이상이 나타나지 않아 투여물질과 관련이 없는 것으로 판단됨에 따라 F1 NOEL=3,000mg/kg/day
- F2에 대한 영향: 투여 물질에 의한 영향이 없음에 따라 F2 NOEL=3,000mg/kg/day

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)(업체 요구로 상세 시험이름 비공개)

- 마우스 26주([redacted]): 유전자 삽입 마우스(반접합성, wild type)에서 대조군(역삼투탈이온수), AMR101 500, 1,000, 2,000, 4,600 mg/kg/day, 양성 대조군(MNU(N-methyl-N-nitrosourea) 75 mg/kg, SD, 복강투여)
  - 생존률 92% 이상
  - 임상징후: 꼬리 근위부 말단 결절 발생, 근위부 꼬리 및/또는 천골부 부종, 천골부 탈모 및 촌골부 또는 근위부 꼬리 영역의 상처/딱지(4,600 암수) 관찰됨. 거친털(수컷 2,000, 4,600, 암컷 다수)과 종괴(2,000 암수 각 1마리, 4,600 암1, 수4 마리)가 관찰됨
  - 피부(근위부 꼬리 영역)의 결절, 찰과상 및/또는 종괴(암수 4,600, 수2,000): 수컷 4,600의 피부/피하조직(근위부 꼬리)양성 편평세포 유두종(5/25마리)과 2,000 이상 투여한 동물의 피부/피하조직(근위부 꼬리)를 침범한 표피증/과각화증, 염증 및/또는 미란/궤양과 관련되었음.
  - 조직병리학적 소견: 직장 주위 피부의 표피증/과각화증, 미란/궤양 염증(2,000 이상), 장간막 정맥 혈저증 및 염증(수컷 2,000 이상, 암컷 4,600), 비선위 과형성/과각화증 및 염증(수컷 1,000 이상, 암컷 2,000 이상), 방광 점막 상피 세포의 유리질 분비 증가(암수 4,600), 장간막 림프절 색소 증가(암수 모든 용량군), 부고환 염증 증가(수컷 4,600)이 관찰됨
  - TK: 반복 투여로 인한 EPA의 축적 경향, 용량 비례 이하의 노출 증가가 있고, 용량 범위 전반의 비선형 TK가 나타남.
  - 결과: 발암 가능성 없음. 근위부 꼬리의 피부/피하조직의 양성 편평 세포 유두종(수컷 4,600)은 오일의 대변 배설로 인한 자극임에 따라, 최고 용량까지 AMR101과 관련된 발암성은 없음. NOAEL 4600 mg/kg/day
- 랫드 104주([redacted]): 대조군(옥수수유), AMR101 0.1, 0.3, 1.0 mL/kg(90, 270, 910 mg/kg)
  - 암컷 사망률이 1.0 mL/kg에서 사망률이 유의하게 증가하여 제98주에 조기종료되었으나, 공통적인 원인이 없었음.
  - 절대 전립선 무게 감소(0.3, 1.0)와 혈소판수 감소(암컷)은 조직학적 소견이 관찰되지 않음
  - 갑상선 미만성 C세포 과형성이 수컷 사망개체에서 용량 의존적으로 유의하게 증가하였으나, 생존 수컷에서는 발생률이 용량 의존성이 나타나지 않았음.
  - 장간막 림프절 내 혈관종과 혈관육종의 증가가 대조군, 투여군, 비투여군 포함 모든 수컷군과 암컷 0.3 mL/kg 이상에서 관찰되었으나, 고용량에서 발생률이 더 증가하였음. 종양은 양성이고, 장간막 림프절 발생률은 과거 배경 데이터와 유사함에 따라 사람에게 생물학적으로 유의성이 나타날 가능성이 낮음에 따라 최고 용량까지 AMR101과 관련된 발암성은 없음. NOAEL 910 mg/kg/day

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)(업체 요구로 상세 시험이름 비공개)

- [redacted]에 대한 새로운 불순물 또는 [redacted] 보다 높게 농도로 존재하는 불순물을 확인하기 위하여 실시
  - [redacted] 유전독성시험에서 나타난 양성 반응은 [redacted]과 유사한 결과를 나타냄

4.2.7. 독성동태

- 임상 적용용량은 4,000 mg/day, BID로 건강한 사람에게 28일 동안 반복투여 시 노출도를 기준으로 비교되었음. 밸리데이션된 분석법으로 실시된 독성동태 자료 중, NOAEL에서의 노출 대비 마우스는 약 4배, 랫드는 약 7배, 개는 6배의 안전역이 확인됨.

Table 2.6.4-7 Summary of Pharmacokinetic Parameters for Unesterified EPA in Plasma Across Species

Species, Sex	Time Point	AMR101 Dose	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{0-24h} (ng.h/mL)
Mouse, Male	Day 28	2000 mg/kg/day*	9910	1.00	81020	-
Mouse, Female	Day 28	2000 mg/kg/day*	4540	8.00	73720	-
Rat, Male	Day 28	2000 mg/kg/day*	16400	4.00	196000	-
Rat, Female	Day 28	2000 mg/kg/day*	17300	4.00	140200	-
Dog, Male	Week 39	1000 mg/kg/day*	15600	0.50	190800	-
		2000 mg/kg/day	42200	0.25	471500	-
Dog, Female	Week 39	1000 mg/kg/day*	17900	1.00	132000	-
		2000 mg/kg/day	29800	0.00	324300	-
Human	Day 28	2000 mg/day	770	5	-	8790
		4000 mg/day	1520	5	-	20300

- Denotes not applicable
* denotes NOAEL dose
LC-MS/MS assay for unesterified EPA was used
Median for T_{max}; mean for all other PK parameters.
Mouse data are from Study No. 459549 (Amendment 1); rat data are from Study No. Z0C0001 (Amendment 1); dog data are from Study No. 515194 (Amendment 1); human data are from healthy volunteer Study No. AMR-01-01-0018.
Abbreviations: AUC_{0-24h} - area under the concentration time curve from time 0 to 24h; AUC_{0-t} - area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} - maximum plasma concentration; NOAEL - no observed adverse effect level; T_{max} - time to maximum concentration

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 기허가된 의약품의 자료제출의약품으로 별도의 독성시험자료가 요구되지는 않음
- 일본에서 Epadel 300mg(ochida pharmaceutical Co. Ltd) 허가를 위해 수행한 문헌자료를 독성시험결과보고서(반복-랫드 28일, 비글견 39주, 유전, 발암성, 배태자)와 함께 제출

- Epadel과 AMR101-Nisshin의 독성 양상을 랫드에서 비교(28일 반복)하였을 때, 독성 및 TK 프로파일이 유사하였음

- 제출한 반복투여독성시험([redacted](업체 요청으로 상세 시험이름 비공개)) 결과, 랫드에서는 2g/kg까지 투여시 독성반응은 관찰되지 않았고 비글견에서는 2g/kg 투여시 일부 피부변화 및 모발손실, 부신 피질의 상피 과형성 및 공포변성이 나타남(NOAEL 1,000mg/kg). 뚜렷한 표적기관은 확인되지 않음
- 유전독성시험 중 염색체 이상반응에서 양성 반응이 관찰되었으나 이는 유사 계열인 올레산 및 리놀레산에서도 확인되는 반응이며, 생체 내 소핵시험 및 마우스와 랫드를 이용한 발암성 시험에서 음성이 확인되었으므로 임상 용량에서 유전독성 및 발암성이 나타날 가능성은 낮은 것으로 판단됨
- 생식발생독성시험

- 랫드를 이용한 배태자독성시험에서 2 g/kg 투여시까지 모체 및 배태자 독성은 관찰되지 않음(NOEL 2,000 mg/kg)

- 제출한 문헌자료에서도 생식독성은 관찰되지 않음. Ethyl-EPA가 태아 혈장에서 발견되었고, 모유에서도 검출되었으나, 태아 및 태자 발달에 영향이 없었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- ARM101에 대한 hERG assay, 분포(in vitro 단백결합) 및 대사시험, 약동학적 약물상호작용시험 실시
- 이 외, EPA 및 Ethyl-EPA의 효력, ADME, 약력학적 약물상호작용과 관련된 문헌 제출
- EPA 개요
- 탄소 20개의 긴사슬로된 오메가-3 다가불포화 지방산임
- EPA는 세포막에 결합되어 있어 세포유동성, 세포 신호 조절, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 혈소판 활성 인자와 같은 전달물질 생성 조절에 영향을 줄수 있음

5.2. 효력시험

Table 2.4-3 Pharmacology Studies Conducted by Mochida (or using ethyl-EPA sourced from Mochida)

Study Description	Data Source	Mochida Facility (Mochida ethyl-EPA)
Primary Pharmacodynamics (Module 4.2.1.1)		
EPA suppression of hepatic fat accumulation prevents the progression of D-galactosamine-induced hepatitis in mice fed with a high-fat / high-sucrose diet	Kajikawa 2009a	Mochida
EPA prevents the progression of hepatic steatosis by repressing monounsaturated fatty acid synthesis in high-fat / high-sucrose diet-fed mice	Kajikawa 2009b	Mochida
Ethyl-EPA pharmacology in rabbits fed on a high-cholesterol diet	Mizota 1988a	Mochida
Ethyl-EPA hypolipidemic effect in rats	Mizuguchi 1992	Mochida
Ethyl-EPA mechanism for the lipid-lowering effect	Mizuguchi 1993a	Mochida
Ethyl-EPA modifies the biochemical properties of rat very low-density lipoprotein	Mizuguchi 1993b	Mochida
Secondary Pharmacodynamics (Module 4.2.1.2)		
EPA reduces warfarin-induced arterial calcification in rats	Kanai 2011	No (Ethyl-EPA from Mochida)
EPA prevents atrial fibrillation associated with heart failure in a rabbit model	Kitamura 2011	No (Ethyl-EPA from Mochida)
EPA reduces and stabilizes atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice	Matsumoto 2008	Mochida
EPA improves imbalance between vasodilator and vasoconstrictor actions of endothelium-derived factors in mesenteric arteries from rats at chronic stage of Type 2 diabetes	Matsumoto 2009	No (Ethyl-EPA from Mochida)
Ethyl-EPA effects on arterial thrombosis in rabbits and vascular lesions in rats	Mizota 1988b	Mochida
Ethyl-EPA effect on insulin resistance and hypertension in Dahl Salt-Sensitive rats	Mori 1999	Mochida
Ethyl-EPA long-term administration improves blood coagulation abnormalities and dysfunction of vascular endothelial cells in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats	Mori 2003	Mochida
Ethyl-EPA long-term administration prevents diabetes and abnormalities of blood coagulation in male WBN/Kob rats	Nobukata 2000a	Mochida
Ethyl-EPA long-term administration improves the dysfunction of vascular endothelial and smooth muscle cells in male WBN/Kob rats	Nobukata 2000b	Mochida
Ethyl-EPA effects on rabbit platelets	Sato 1993a	Mochida
Ethyl-EPA effects on the physical properties of arterial walls in high cholesterol diet-fed rabbits	Sato 1993b	Mochida

5.2.1. 일차 약력학

- 지질 및 지질단백질 프로파일에 대한 EPA 효과

- 정상 랫드, 고콜레스테롤 식이 급여 랫드, 옥수수유로 유도된 고중성지방혈증 랫드, Triton WR-1339로 유도된 고지혈증 랫드에 100, 300, 1,000mg/kg의 Ethyl-EPA를 투여 시, 혈중 TG, TC가 유의하게 감소됨(Mizuguchi 1992).
- 랫드(Wistar)에 Ethyl-EPA 1,000mg/kg/day로 7일 반복투여 후, [14C]-cholesterol 용액을 투여 시, EPA라 장내 cholesterol 흡수를 저해하여 혈장 방사능 증가가 감소하고, 간 마이크로솜 내 HMG-CoA의 메발론산으로의 전환이 유의하게 저해, 유리 콜레스테롤 증가, 인지질의 EPA 함량 증가됨에 따라, Ethyl-EPA가 장내 콜레스테롤 흡수 및 간 콜레스테롤 생합성을 저해하고, 간 담즙 분비 및 혈장 지질단백질 청소를 증강함(Mizuguchi 1993a)
- 랫드(Wistar)에 Ethyl-EPA 1000mg/kg/day로 1~4주간 반복 투여시, VLDL 중 TG 함량이 유의하게 감소, 콜레스테롤의 상대적 증가, apoE/apoC비가 유의하게 증가, 모든 인지질 콜레스테릴에스테르, TG 분획의 EPA 함량이 증가됨. Ethyl-EPA가 간 TG 합성 및 VLDL로의 TG 통합에 대한 저해 효과를 나타내고, 이는 지질단백질 리파아제에 의한 혈장 내 TG의 분해 증가와 함께 크기를 감소시켜 apoE/apoC비를 증가시켜 TG가 적고 EPA가 풍부한 VLDL은 IDL 및 LDL로 신속히 전환되어 간 흡수 증가를 유발할 수 있음(Mizuguchi 1993b)
- 콜레스테롤을 급여한 토끼에게 4주간 Ethyl-EPA 300mg/kg/day를 투여한 결과, VLDL, IDL, LDL의 TC가 감소되고, HDL 변화는 없었음. LDL의 n-3 다가불포화 지방산 함량이 증가되고, 간 세포막의 LDL에 Ethyl-EPA와의 결합이 높았고, 이는 Ethyl-EPA가 LDL의 간 흡수를 증강시키도록 변화시켜 LDL 감소에 기여할 수 있음(Yano 1995)
- 오메가-3 지방산의 TG 및 TRL 감소 기전에 대해서는 완벽하지 않으나 아래 그림(Backes 2016)에서 나와 있는 몇몇 과정과 같이 콜레스테롤, 지방산, TG 합성 효소의 발현 감소를 유발하면서 지질 관련 전사 인자 발현을 억제하는 방식의 hepatic lipogenesis 감소, 간 TG 감소와 VLDL 합성 및 방출 유발하면서 지방산 β-산화를 증가시키고 MTP(microsomal triglyceride transfer protein) 감소, 순환 VLDL과 Chylomicron 입자에서 TG 제거 증가를 유발하면서 LPL(Lipoprotein lipase)의 발현을 증가시킬 것으로 예상됨.

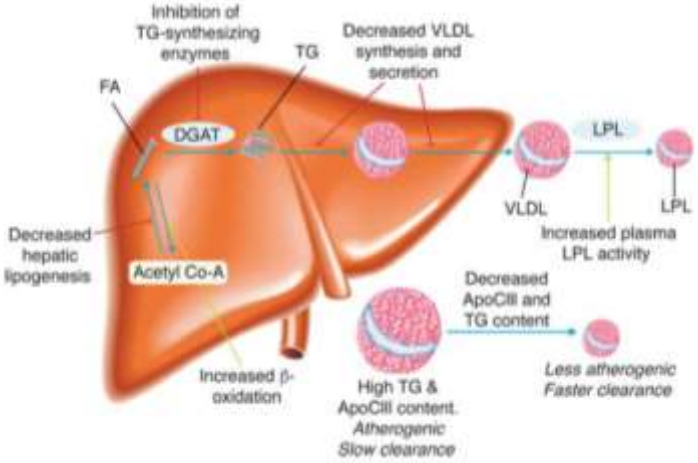


그림. 긴 사슬 오메가-3 지방산 처방 제제의 제안되는 작용기전(Source: Backes 2016)

- EPA는 일부 환자에서 DHA와 비교하여 LDL-C 증가없이 TG 감소함을 입증됨(Allaire 2016, Sharp 2018).
- Vascepa 4g/day로 실시한 임상시험(ANCHOR, MARINE, REDUCE-IT 포함)은 위약 대비 20~33%의 TG 감소 효과를 보였으며, 위약 대비 다른 지질과 지질단백질 죽상경화성 바이오마커의 수치를 유의하게 감소시켰음 [non-HDL-C, Apo B, TC, VLDL-C, total LDL particles, sdLDL(small dense LDL particles), RLP-C(remnant lipoprotein particle-C), small/dense LDL partiecles, ox-LDL(oxidised LDL), Apo CIII]

- 이러한 결과는 Ethyl-EPA가 장내 콜레스테롤 흡수 및 간 콜레스테롤 생합성을 저해하며, 간 담즙 분비 및 혈장 지질단백질 청소를 증강하였음을 시사함. 사람 대상 EPA 임상시험에서 TG 감소 효과를 입증했음 (MARINE, ANCHOR 임상시험)

5.2.2. 이차 약력학

- 심혈관계

- 고콜레스테롤 식이를 급여한 토끼에서 Ethyl-EPA는 대동맥 탄력성 감소를 저해함. 흉대 동맥과 대퇴동맥의 맥파 전달 속도 증가 저해, 중막 평활근 세포의 밀도 감소 저해, 탈력소 함유량 감소 저해, 대동맥 표본의 평활근 내 유리 콜레스테롤 축적을 감소시킴
- Ethyl-EPA는 PGE3, PGI3, lipoxigenase 생성물(리졸빈)과 같은 여러 비염증 에이코사노이드의 직접적인 전구체임. 또한 EPA는 두 개의 다른 긴 사슬 n-3 지방산(DPA, DHA)으로 추가 연장 과정을 거침. EPA와 DHA를 포함한 EPA의 대사산물이 심실 부정맥 및 심박 변이에 유익한 영향을 줄 수 있음
- 토끼 모델에서 Ethyl-EPA 투여는 고박동 조율로 유발된 심방세동 기간이 감소시켰고, 심방 섬유화가 약화시켰고, 이는 심방에서 세포 외 신호조절 32키나제의 인산화 활성화와 TGF-β1 발현 감소가 동반됨. 또한 심방 및 심장외막지방조질에서 아디포넥틴과 항염증 아디포카인이 증가되었고, TNF-α와 전염증성 아디포카인이 감소됨
- 자연 발생적 당뇨가 있는 랫드에서 Ethyl-EPA 300mg/kg/day를 52주간 투여 시, 응고 및 피브린 용해 매개변수를 향상, ADP 및 콜라겐 유발 혈소판 응집을 억제함. 혈관 내피 세포의 활동성을 향상 시키고, 혈관 내피 성장 인자의 결합을 감소시킴. 이러한 결과는 혈전증 및 죽상동맥경화증 억제 효과가 있음을 나타냄. ApoE 결손 마우스에 투여 시, 간 균질액의 n-3 PUFA 함량이 증가되었고, 죽상동맥경화증 병변 발생이 억제되었음. LDL 수용체 결손 마우스에서 콜라겐 평활근 세포가 더 많았고, 대식세포는 더 적게 발생됨에 따라 항죽상동맥경화 및 병변 재형성 효과와 일치했음

- 항염증, 항산화, 막 안정 효과: Ethly-EPA는 주로 COX-2 활성을 저해하여 아라키돈산으로부터 PGD2 생성을 억제시킴.(Obata 1999)
- 대사/당뇨병: TNF-α를 포함한 염증성 사이토카인 수치를 감소시키고, WBN/Kob 랫드(자연 발생적 당뇨병 모델)에서 당뇨 발생률을 유의하게 감소시키고, 고당질 시이 급여 Dagl-S 랫드의 인슐린 저항성 발생을 예방했음. 또한 용량 의존적으로 혈장 포도당 상승을 감소시켰음
- 중추신경계: 여러 비임상시험에서 신경학적 효과를 입증했으며, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 정신분열증과 같은 임상시험 결과 신경학적 질환을 개선시킴.

5.3. 안전성약리시험

- 요약표

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	적용농도	시험결과	GLP 여부	study #
심혈관계	hERG assay	HEK-293 cell	in vitro	0.246, 1.75μM	hERG % 억제(평균 ± SEM): - 대조 : -0.3±1.4% - 0.246μM : 0.0±0.4% - 1.75μM : -1.8±2.2% IC_{50} > 1.75μM	○	200721. BNB

* 이 외, 독성시험자료를 바탕으로 호흡계, 신경계, 소화기계, 심혈관계 및 신장에 대한 안전성 평가

5.3.1. 심혈관계에 대한 영향

- hERG HEK-293세포를 이용하여 EPA 0.246, 1.75μM이 hERG 전류에 미치는 영향을 평가한 결과, 1.75μM에서 1.8%를 억제
  - hERG 시험에서 사용한 free, unesterified EPA 농도는 약 건강한 사람에게 바세파 4g/day를 28일간 투여(AMR-01-01-008)한 후 혈장 unesterfied EPA Css,max(1.52 ug/mL) 및 사람 혈장 단백질 결합(약 99%)에 기반하여 free 상태의 unesterified EPA 15ng/mL(분자량 302.5g/mol에 기반하여 약 50nM와 동등)로 계산됨. 따라서, 건강한 사람에서의 혈장 free, unesterified EPA 농도보다 약 35배 높음.
- 비글견 반복투여독성시험(13주, 39주)에서 1,000mg/kg/day까지 투여 시, EGC, 심장 무게 변화, 심장 조직병리학적 변화는 관찰되지 않았음(Study no. 515194)
- 암컷 랫드(n=70)에게 2,000mg/kg/day까지 4주 투여 시 심장 무게의 소폭 증가가 관찰되었으나, 이는 조직병리학적 연관성이 없었고 시험기관의 과거 대조군 범위 내에 있었음. 투여기간이 4주 보다 더 긴 반복투여독성시험에서 관찰되지 않아 시험약물에 의한 독성으로 판단하지 않음(Study no. ZOC0001)

5.3.2. 중추신경계, 호흡기계에 대한 영향

- 독성시험에서 시험 물질과 관련된 신경학적 임상 징후 또는 현미경적 변화와 폐의 현미경적 변화는 관찰되지 않음

5.3.3. 소화기계에 대한 영향

- 독성시험에서 시험 물질과 관련된 GI 운동성 또는 기타 GI 영향의 변화 없었음.
- 26주 Tg 마우스에서 실시된 발암성 시험(#8222196)에서, 비선위 과형성/과각화증 소견이 있었으나, 국소 자극에 따라 이차적으로 발생된 것으로 간주됨

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 요약표

시험항목	시험계(동물종)	투여경로	투여기간	투여량, 농도	Study #
분포					
혈장 단백질 결합	랫드, 개, 사람	in vitro		EPA 750, 1500, 7500, 15000 ng/mL	789867
대사					
반복투여	랫드(SD)	경구		0, 0.01, 0.1, 1.00%	NS97019
약동학적 약물상호작용					
CYP inhibition	사람 liver microsome	in vitro		CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5	AMR-NC-11-01
CYP induction	사람 간세포	in vitro		CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 EPA: 1, 10, 100μM	AMR-NC-11-02
수송체 substrate/inhibitor	transfeced cell and membrane visicles	in vitro		MDR1/P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 EPA: 1, 15μM AMR101: 15μM(P-gp only)	OPT-2010-157, -158

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 14C-Ethyl-EPA를 랫드에 경구 투여시, EPA가 소장에서 빠르게 흡수되어 림프계를 통해 전신 순환하였고, 흡수 속도 및 정도는 담즙이 촉진하였음. 30, 100, 1000mg/kg 단회 투여시 용량 의존적으로 증가하였음(Ishiguro 1987a).

- Tmax는 랫드가 6~9시간, 개 24시간이었음(Ishiguro 1987b).
- 독성동태시험
  - 마우스 28일 반복투여시험(#459549)에서, unesterified EPA(인지질, TG, Cholesteryl ester에 통합되지 않은 EPA)는 투여된 모든 동물에서 확인되었고, 용량 비례보다 낮은 방식으로 증가
  - 랫드 28일 반복투여 비교독성시험(#522093)에서, Epadel 2,000 및 AMR101 1,000, 2,000 mg/kg/day 투여 시 unesterified EPA는 반복투여로 인한 축적이 확인됨.
  - 실시된 반복투여 독성시험에서, Ethyl-EPA는 설치류에서는 거의 검출되지 않았고, 개 반복투여시 용량의존적으로 검출되었음. 대부분 EPA로 전환되어 용량의존적으로 증가가 나타남.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 14C-Ethyl-EPA 투여시 혈장 방사능 대부분 랫드 및 개에서 혈장 단백질에 결합되었음.
  - 랫드 경구 투여시, 각 조직의 EPA의 Tmax는 9~24시간이었고, unesterified EPA는 검출되지 않았음. 총 방사능의 대부분은 림프와 혈장 chylomicrone, VLDL분획에서 검출되었음. DPA와 DHA는 각각 9시간, 24시간 이후 검출되었음(Ishiguro 1987b).
  - 개에게 투여시, VLDL과 Chylomicrone보다는 LDL과 HDL에 존재했음(Ishiguro 1988a).
  - 임신한 랫드에 투여시(30mg/kg), 태자와 태반의 방사능 표지된 EPA 농도는 투여 24시간 후 최고 수치에 도달했고, 모체 혈중 농도보다 각각 1.9배 및 3.6배 더 높았음. 수유 중 랫드에서 방사능 표지된 EPA는 투여 24시간 후 모유에서 최대 수치에 도달했고, 모체 혈중 14C-EPA 농도보다 6~14배 높았음(Ishiguro 1987a).
- 혈장 단백질 결합(#789867): 개(100%) > 사람(98.8~99.8%) > 랫드 (97.3~99.9%)로 혈장 단백질과의 결합이 매우 높았으나, RBC와의 결합은 낮았음

Table 2.6.4-8 Plasma Protein Binding of EPA

Target Test Article Concentration (ug/mL)	Plasma Protein Binding (%)		
	Rat	Dog	Human
750	97.3 ± 0.9	100 ± 0.0	98.8 ± 2.4
1500	98.1 ± 0.7	100 ± 0.0	99.3 ± 0.5
7500	99.7 ± 0.1	100 ± 0.0	99.5 ± 0.3
15000	99.9 ± 0.1	100 ± 0.0	99.8 ± 0.1

Table 2.6.4-9 Blood Cell Association of EPA

Target Test Article Concentration (ug/mL)	Blood Cell Association (%)		
	Rat	Dog	Human
750	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0
1500	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*	11.1 ± 9.7
7500	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*	2.7 ± 4.7
15000	0.0 ± 0.0*	4.43 ± 7.7	1.4 ± 2.4

* Negative value denoted as 0%

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- Ethyl-EPA 식이 급여로 인한 랫드에서의 조직 지질변화 측정(#NS97019)에서, 0.01%, 0.1%, 1%의 Ethyl-EPA를 식이로 3일 동안 투여 시, 혈장 및 간에서 DPA(6 series)는 투여 농도 의존적으로 감소했고, DHA 및 DPA(오메가-3 시리즈)는 증가함.

Table 2.6.4-11 **Dose-Response Effects on Tissue Lipid Changes in Rats (Study No. NS97019; Module 2.6.5.9)**

		Levels (mg/100 mg lipid)			
		Concentration Ethyl-EPA (w/w)			
Tissue	**Fraction**	0.0%	0.01%,	0.10%	1.00%
Plasma	EPA	0.02±0.1	0.49±0.13	4.23±0.86	24.41±5.14
	DHA	1.57±1.23	2.16±0.45	4.02±1.07	8.69±1.73
	DPA (6 series)	1.68±0.63	1.41±0.31	1.16±0.36	0.21±0.15
	DPA (3 series)	0.00±0.00	0.00±0.00	0.04±0.12	3.35±0.36
Liver	EPA	0.09±0.05	0.28±0.04	2.51±0.41	16.21±1.35
	DHA	3.32 ±0.73	3.43±0.60	5.91±0.61	11.62±1.44
	DPA (6 series)	1.89±0.32	1.96±0.37	1.62±0.42	0.43±0.09
	DPA (3 series)	0.03±0.01	0.06±0.01	0.43±0.07	3.41±0.32

Abbreviations: DHA - docosahexaenoic acid; DPA-docosapentaenoic acid; EPA-eicosapentaenoic acid; w/w-weight/weight

- 14C-Ethyl-EPA를 랫드에 투여 시, 간에서 대사산물로 EPA, DHA, DPA가 확인되었고, 이 대사산물들은 인지질(C-2위치), TG(C-1 및/또는 C-3 위치)에서 주로 통합되었음(Ishiguro 1988b).

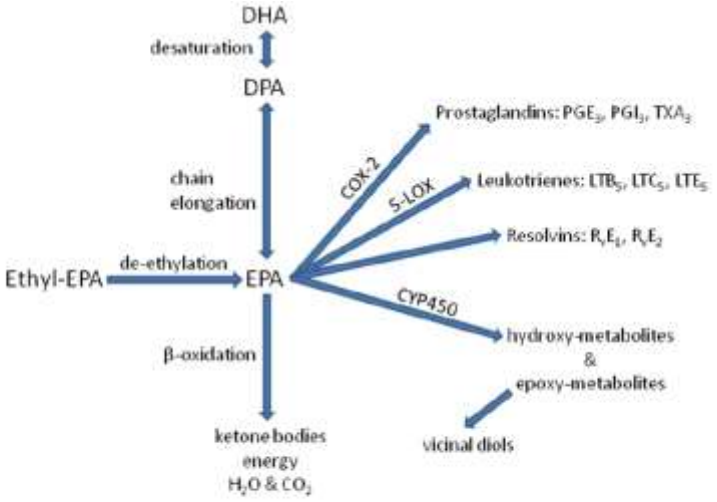


Figure 2.6.4-2 **Pathways of Hydrolysis of Ethyl-EPA and Metabolism/Bioactivation of EPA**

COX = cyclooxygenase; LOX = lipoxygenase; LT = leukotriene; PG = prostaglandin; R_v = resolvins; TX = thromboxane

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 14C-Ethyl-EPA를 랫드에 투여시, 랫드의 소변, 대변, 호기에서 수컷에서 각각 2.7%, 16.7%, 44.4%, 암컷에서 각각 3.3%, 18.3%, 51.4%이었고, 담즙 배설률은 2.9%였음. 개에서는 소변 1.0%, 대변 19.2%였음(Ishiguro 1987b).
- 조직에서의 방사능의 제거 반감기가 7.6~8.4일이었고 저장된 지방의 반감기 8일과 거의 유사함에 따라 Ethyl-EPA의 제거는 EPA와 그 대사산물의 지방 대사 주기를 따름. 또한 방사능은 주로 날숨으로 배출되었고, 이는 지방산이 베타 산화후 TCA cycle에 의해 추가대사되어 최종 이산화탄소와 물로 배설됨에 따라, EPA도 유사하게 대사 및 배설될 가능성이 높음.

5.4.5. 약물상호작용

5.4.5.1. 약동학적 약물상호작용

- CYP 억제시험(#AMR-NC-11-01)에서 IC50값이 가장 낮은 CYP2C 계열(표2.6.4-12)에 대한 임상시험을 실시한 결과, 임상적으로 유의한 상호작용이 나타나지 않았음(AMR-01-01-0020, AMR-01-01-0021, AMR-01-01-0023)

Table 2.6.4-12 Summary of CYP Inhibition by EPA (Module 2.6.5.12A)

CYP Isoform and Index Substrate	EPA IC50 (μM)	
	Without Preincubation	With Preincubation
CYP1A2 (phenacetin)	63.2	68.3
CYP2B6 (bupropion)	14.0	35.1
CYP2C8 (taxol)	12.8	18.4
CYP2C9 (flurbiprofen)	14.0	11.0
CYP2C19 (S-mephenytoin)	8.4	19.0
CYP2D6 (dextromethorphan)	105	-
CYP2E1 (chlorzoxazone)	>250	76.5
CYP3A (triazolam)	67.1	44.7

Abbreviations: CYP – cytochrome P; IC50 - half maximal inhibitory concentration

- CYP 유도시험(#AMR-NC-11-02)에서 CYP3A, CYP2C9, CYP1A2에 대한 유도를 나타내지 않음
- 수송체 억제시험(#OPT-2010-157, 158)에서, 1uM EPA에서 OAT3를 24.2% 억제함. 건강한 사람에서의 PK(AMR-01-01-0018)에서 Cmax는 5.04uM(1.52ug/mL)이고, 사람 혈장 단백질 결합율 약 99%임에 근거하여, 결합되지 않은 Cmax/IC50 < 0.1임에따라, DDI에 대한 추가 임상시험이 필요하지 않음. 15uM EPA 및 AMR101에서 P-gp도 유의하게 억제되지 않았음.

Table 2.6.4-14 *In Vitro* Data for the Inhibition of P-gp, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, and BCRP-mediated Transport by EPA and for the Inhibition of P-gp-mediated Transport by AMR101 (Module 2.6.5.12C)

Transporter	Substrate (Dose)	Inhibition (%)[a]	p-value
OCT2 (10 μM metformin)	EPA (1 μM)	9.91 ± 11.3	0.276
OAT1 (2 μM p-aminohippurate)	EPA (1 μM)	-15.8 ± 26.3	0.362
OAT3 (750 nM estrone-3-sulfate)	EPA (1 μM)	24.2 ± 4.73	0.00710
OATP1B1 (2 μM estradiol-17β-d-glucuronide)	EPA (1 μM)	20.8 ± 6.74	0.119
OATP1B3 (2 μM bromosulfophthalein)	EPA (1 μM)	-9.58 ± 10.3	0.380
BCRP (25 nM genistein)	EPA (1 μM)	2.16 ± 7.84	0.701
P-gp (100 nM digoxin)	EPA (1 μM)	0.101 ± 4.46	0.980
P-gp (100 nM digoxin)	EPA (15 μM)	2.48 ± 4.33	0.299
P-gp (100 nM digoxin)	AMR101 (15 μM)	4.64 ± 4.99	0.531

-Assay substrates for each transporter are shown in parentheses
-The inhibition of OAT3 mediated transport of estrone-3-sulfate is statistically significant (p<0.01). No statistically significant inhibitions have been observed for any of the other transporters.
The positive numbers indicate inhibition and the negative numbers indicate activation.
[a] The percent inhibition is calculated by dividing the net transporter mediated substrate uptake in the presence of the test article or reference inhibitor by the net transporter mediated substrate uptake in the absence of the inhibitor.
Abbreviations: BCRP - breast cancer resistance protein; OAT1 - organic anion transporter 1; OAT3 - organic anion transporter 3; OATP1B1 - organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 - organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT2 -organic cation transporter 2; P-gp - P-glycoprotein

5.4.5.2. 약력학적 약물상호작용

- 토끼에게 1주간 티클로피딘 30mg/kg/day 경구투여하고 12주간 Ethyl-EPA 100 mg/kg/day을 투여한 후 1주간 두 약물을 병용 투여하였을 때, 각 투여기에서 혈소판 응집 저해효과는 유사하였음. 병용투여시 출혈시간 또는 ADP 유발 혈소판 응집에 대한 상가작용은 관찰되지 않았고, 콜라겐 유발 혈소판 응집에 대해 약간의 영향만이 관찰되었음(Yanagsaawa 1992).

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- Ethyl-EPA는 췌장 지질분해효소(pancreatic lipase)에 의해 분해되어 EPA로 전환되어 장세포 내로 흡수되고, re-esterification되어 chylomicron을 형성 후 림프절로 분비되어 전신순환하게 됨.

- EPA는 체내에서도 주로 존재하고 있으며 Ethyl-EPA 투여시 혈장내 EPA, DHA, DPA의 농도가 증가함이 알려져 있고, 세포막에 결합되어 있어 세포 유동성, 세포 신호 조절, 프로스타글란딘, 혈소판 활성 인자와 같은 전달물질 생성 조절에도 영향을 줄 수 있음.

- Ethyl-EPA는 TG 및 지질단백 감소 효과를 보임. 2차 약리작용으로 혈전증, 항염증성 특징, 심장 보호효과, 죽상경화증 조절, 당뇨 모델에서의 지질 프로파일 개선과 같은 효과가 문헌을 통해 보고됨
- unesterified EPA에 대한 hERG assay에서 억제가 확인되지 않았고, 그 외 반복투여독성시험에서 신경계 및 호흡기계에 대한 영향은 관찰되지 않음

- Ethyl-EPA는 주로 지방, 간 등에 분포하고, 간에서 EPA, DPA, DHA로 대사되며, 베타산화를 통한 호흡으로 주로 배설됨. CYP의 유도 및 억제, 수송체에 대한 억제 효과는 관찰되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: EMA TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험자료 총 8건: 1상 5건(DDI 3건, PK 2건), 3상 3건(신청 적응증 3건)
- 신청 적응증에 대한 3상 임상시험: REDUCE-IT(핵심), ANCHOR, MARINE(OLE 포함)
- 안전성 평가: 3상 임상시험 11건(신청 적응증 3건, 기타 임상시험 8건: 헌팅톤병 3건, 우울증 3건, 정신분열증 1건, 노인성 기억장애 1건)의 통합분석자료 제출

단계	임상시험 (번호)	대상 환자	대상자 수	바세파 용량	대조군	투여 기간	평가항목
생물약제학시험							
1상 PK	LA01.01.0009-IR1 LA01.01.0009-IR2	건강한 성인	24명	2g/day	없음	30일	PK, 안전성, EPA in RBC
	AMR-01-01-0018	건강한 성인	48명	2g, 4g/day	없음	28일	PK, 안전성, EPA in RBC
임상약리시험							
1상 DDI	AMR-01-01-0020	건강한 성인	30명	4g/day, BID	오메프라졸, 로지글리타존	30일	PK
	AMR-01-01-0021	건강한 성인	26명	4g/day, BID	와파린	36일	PK, PD(INR)
	AMR-01-01-0023	건강한 성인	30명	4g/day, BID	아토르바스타틴	36일	PK
안전성·유효성 (치료 적응증)							
3b상	AMR-01-01-0019 (REDUCE-IT)	CVD 또는 DM& CVD 위험요인있는 스타틴 요법 & TG 상승 환자	8179명	4g/day, BID	위약 (미네랄오일)	중앙값 4.9년 (증례 중심형)	안전성, 유효성 CV risk 감소
3상	AMR-01-01-0017 (ANCHOR)	고중성지방혈증 & 스타틴요법 환자	702명	2g/day, BID 4g/day, BID	위약 (미네랄오일)	12주	안전성, 유효성 TG 변화
3상	AMR-01-01-0016 (MARINE) (MARINE OLE)	중증 고중성지방혈증 환자	229명/ 210명 (OLE)	2g/day, BID 4g/day, BID OLE: 4g/day, BID	위약 (미네랄오일)	12주/ 40주 (OLE)	안전성, 유효성 TG 변화 장기안전성

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

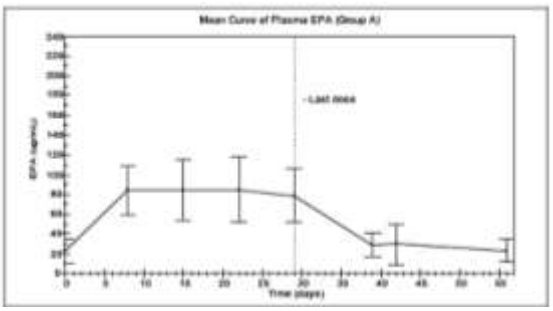
6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

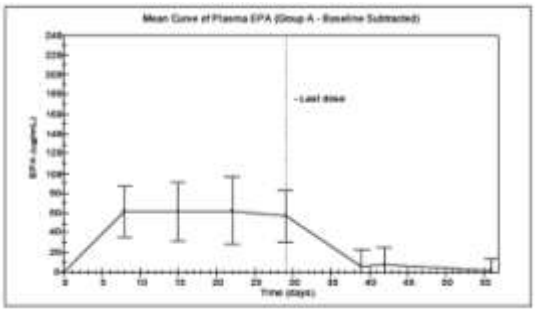
- 건강한 성인 남성에서 LAX-101의 반복투여 약동학 시험[LA01.01.0009-IR1(2003), IR2(2004)]

- 목적: 투여 용법에 따른 반복 경구 투여시 약동학적 프로파일과 안전성 및 내약성 평가
- 투여량: LAX101 2g/day(Nisshin Pharma Inc.)
- 결과: 바세파 2g/day로 30일 반복투여 시, 혈중 EPA 농도는 9일 이내에 항정상태에 도달하였고, 투여 중단 후 10일 이내에 베이스라인 수치로 회복됨

(A) Not Baseline Adjusted



(B) Baseline Adjusted



임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
[AMR-01-01-0018] (2011.07.22.)					
• 시험목적: - 28일 반복경구 투여시 약동학적 프로파일 및 안전성 및 내약성 평가 - AMR101 1,000mg capsule vs. 500mg capsule 반복투여 약동학 비교 - AMR101 2g/day vs 4g/day 반복투여 약동학 비교 - AMR101 2g/day QD. vs BID 반복투여 약동학 비교 - 성별 비교 • 임상디자인: 공개라벨, 무작위배정, 평행군 • 대상자: 건강한 성인 남녀(n=48) • 시험물질: Day1-27, 식사와 함께 또는 식사 후 투여 - AMR101 1,000mg (Lot no. 256189A, purity 98.0%) - AMR101 500mg (Lot no. 231171A, purity 97.7%)					• 임상디자인 (투여기간 28일) - Group 1: 2g/day - 1g, BID - Group 2: 4g/day - 1g×2caps, BID - Group 3: 2g/day - 1g×2caps, QD - Group 4: 2g/day - 500mg×2caps, BID • 분석샘플: - 혈장: total EPA, unesterified EPA, - RBC: EPA • 채혈 - 투여전: day 1, 14, 26, 28 - 투여후(day 28): 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 120(D5), 192(D8), 312(D13), 432(D18) hr • 분석법: LC/MS-MS, GC/FID
[결과] 1) 반복투여 후, 용량별 PK profile 비교 (2g/day vs. 4g/day) - EPA는 혈장 및 RBC에서 용량비례적으로 증가, RBC보다 혈장에서의 농도가 높음 - 혈장에서의 Total EPA Tmax는 5시간이고, 평균 반감기는 75~89시간이었음 - RBC에서의 EPA Tmax는 8~12시간으로 혈장보다 더 늦고, 혈장 내 unesterified EPA는 total EPA의 0.3~0.5%만이 존재함					

임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목

Table S1: Summary of non-compartmental PK parameters of EPA after 28 days of 2 g/day and 4 g/day AMR101 (Treatment Groups 1 and 2)

Mean (SD) or Median (IQR) [a]	AMR101 Dose g/day	EPA Baseline µg/mL	C_{max} µg/mL	T_{max} hr	C_{min} µg/mL	$AUC_{0\text{-}24hr}$ µg*hr/mL	Elimination Half-life $T_{1/2}$ hr
	Baseline-adjusted						
Total EPA in Plasma	2	7.9 (7.0)	155 (49)	5 (0)	101 (50)	2907 (1160)	75 (46)
	4	19.3 (16.1)	347 (113)	5 (0)	212 (68)	6519 (1963)	89 (42)
Unesterified EPA in Plasma	2	0.13 (0.12)	0.66 (0.34)	5 (1)	0.41 (0.28)	6.94 (3.07)	NC
	4	0.078 (0.047)	1.44 (0.41)	5 (2)	1.06 (0.56)	18.4 (4.58)	NC
EPA in RBCs	2	5.68 (4.31)	42 (14)	12 (14)	31 (12)	802 (268)	NC
	4	12.1 (15.7)	77 (25)	8 (4)	64 (22)	1472 (450)	NC
	Baseline-unadjusted						
Total EPA in Plasma	2	7.9 (7.0)	163 (53)	5 (0)	109 (53)	3098 (1233)	113 (53)
	4	19.3 (16.1)	366 (116)	5 (0)	231 (69)	6983 (2009)	152 (53)
Unesterified EPA in Plasma	2	0.13 (0.12)	0.77 (0.29)	5 (1)	0.51 (0.27)	8.79 (2.57)	NC
	4	0.078 (0.047)	1.52 (0.41)	5 (2)	1.14 (0.58)	20.3 (4.71)	NC
EPA in RBCs	2	5.68 (4.31)	48 (14)	12 (14)	37 (15)	938 (328)	NC
	4	12.1 (15.7)	89 (22)	8 (4)	76 (20)	1760 (405)	NC

Group 1: AMR101 2 g daily: one AMR101 1000 mg capsule in the morning and one AMR101 1000 mg capsule in the evening.
Group 2: AMR101 4 g daily: two AMR101 1000 mg capsules in the morning and two AMR101 1000 mg capsules in the evening.
Data from Treatment Groups 1 (N=10) and 2 (N=9)
[a] Median and interquartile range (IQR) for T_{max}; mean and standard deviation (SD) for all other PK parameters
NC = Could not be calculated or not reported because the number of reportable values was too small
NA = Not applicable/not calculated

2) 투여 용법에 따른 약동학적 특성 비교(2g/day, QD vs. BID)
- QD vs BID 투여간 혈장내 Total EPA의 AUC는 유사함.
- BID가 QD에 비해 혈장내 Total EPA의 Cmax는 높으나, Cmin은 낮음.
- RBC에서의 Cmax와 Cmin은 두 용법간에 유사함.

Table S2: Summary of PK exposure parameters of EPA after 28 days of 2 g/day AMR101 as a twice-per-day (Treatment Group 1) and once-per-day (Treatment Group 3) dosing regimen (Baseline-adjusted)

Mean (SD) or Median (IQR) [a]	AMR101 Regimen	C_{max} µg/mL	T_{max} hr	C_{min} µg/mL	$AUC_{0\text{-}24hr}$ µg*hr/mL
Total EPA in Plasma	Group 1	155 (49)	5 (0)	101 (50)	2907 (1160)
	Group 3	233 (128)	5 (2)	75 (41)	2659 (1136)
Unesterified EPA in Plasma	Group 1	0.66 (0.34)	5 (1)	0.41 (0.28)	6.94 (3.07)
	Group 3	1.41 (0.49)	5 (1)	0.36 (0.22)	9□01 (2.45)
EPA in RBCs	Group 1	42 (14)	12 (14)	31 (12)	802 (268)
	Group 3	31 (11)	10 (17)	21 (8.5)	556 (240)

Group 1: AMR101 2 g daily: one AMR101 1000 mg capsule in the morning and one AMR101 1000 mg capsule in the evening.
Group 3: AMR101 2 g daily: two AMR101 1000 mg capsules in the morning.
Data from Treatment Groups 1 (N=10) and 3 (N=12)
[a] Median and interquartile range (IQR) for T_{max}; mean and standard deviation (SD) for all other PK parameters

3) formulation 비교(2g/day, 500mg vs 1000mg): 약동학적 특성이 유사함

Table S3: Summary of PK exposure parameters of EPA after 28 days of 2 g/day AMR101 with 1000 mg capsules (Treatment Group 1) and 500 mg capsules (Treatment Group 4) (baseline-adjusted)

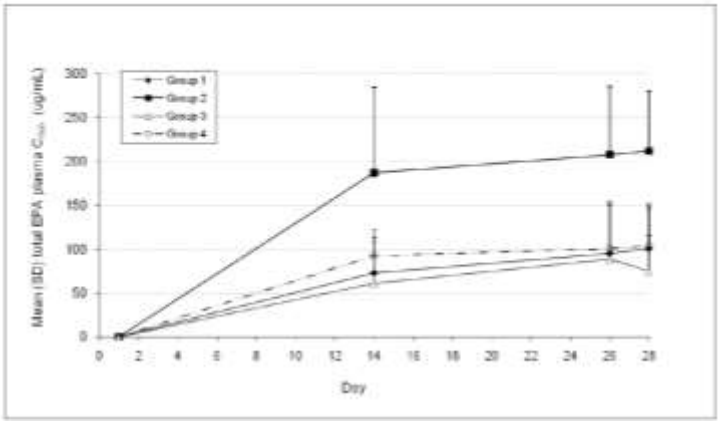
Mean (SD) or Median (IQR) [a]	AMR101 Regime	C_{max} µg/mL	T_{max} hr	C_{min} µg/mL	$AUC_{0\text{-}24hr}$ µg*hr/mL
Total EPA in Plasma	Group 1	155 (49)	5 (0)	101 (50)	2907 (1160)
	Group 4	211 (93)	6 (2)	104 (42)	3233 (1104)
Unesterified EPA in Plasma	Group 1	0.66 (0.34)	5 (1)	0.41 (0.28)	6.94 (3.07)
	Group 4	0.70 (0.24)	□ (2)	0.44 (0.24)	7.51 (2.64)
EPA in RBCs	Group 1	42 (14)	12 (14)	31 (12)	802 (268)
	Group 4	38 (16)	24 (42)	26 (18)	574 (336)

Group 1: AMR101 2 g daily: one AMR101 1000 mg capsule in the morning and one AMR101 1000 mg capsule in the evening.
Group 4: AMR101 2 g daily: two AMR101 500 mg capsules in the morning and two AMR101 500 mg capsules in the evening.
Data from Treatment Groups 1 (N=10) and 4 (N=12)
[a] Median and interquartile range (IQR) for T_{max}; mean and standard deviation (SD) for all other PK parameters

4) Trough 농도 평가: 혈장 total EPA trough 농도는 통계적으로 유의하지는 않지만 Day 14부터 Day 25/Day 28까지 증가하고 있고, RBC EPA trough 농도는 통계적으로 유의하게 계속적으로 증가하고 있음.

임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목

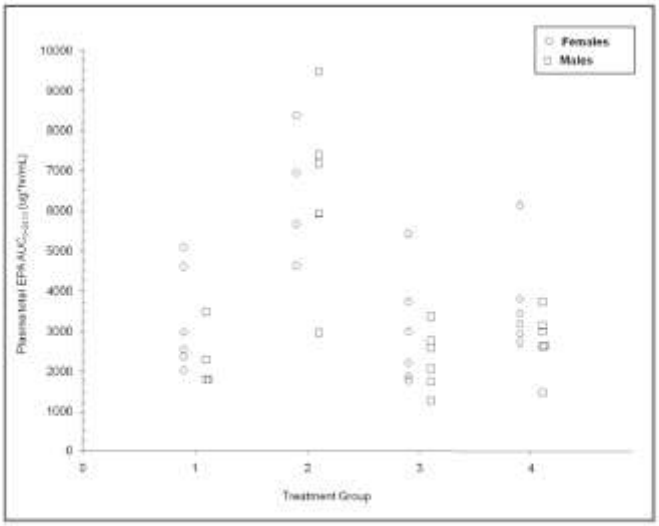
Figure 4: **Mean (SD) baseline-adjusted total EPA plasma trough concentration (C_{min}) versus time by treatment (linear scale) – Per protocol population**



Baseline 보정된 혈장 총 EPA와 RBC EPA에 대한 Cmin의 통계학적 비교 요약(Group 2; 4g/day BID)							
분석 대상	Geometric Means			Ratio of Geo. Mean (95% CI)		p-valuce	
	Day14	Day26	Day28	Day14:28	Day26:28	Day14:28	Day26:28
혈장 총 EPA	138.08	196.90	203.72	0.83 (65.95, 103.2)	0.97 (77.27, 120.9)	0.1525	0.7928
RBC EPA	35.51	42.83	62.06	0.54 (42.29, 68.95)	0.69 (54.87, 86.81)	0.0007	0.0135
Source: AMR-01-01-0018 CSR, Table 14.2.9, 14.2.10.							

5) 성별 평가: 성별에 따른 노출도 차이는 없었음

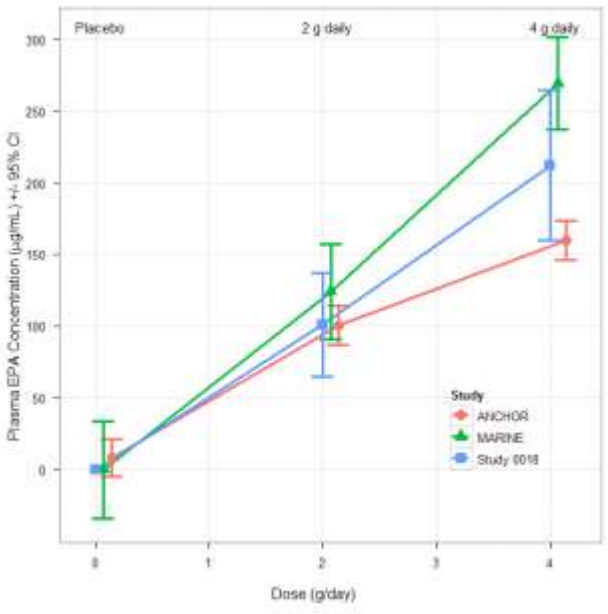
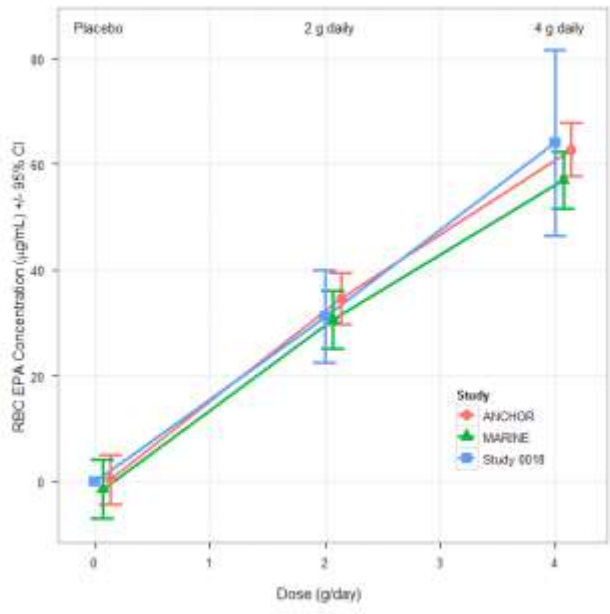
Figure 6: **Scatter plot of relationship among baseline-adjusted plasma total EPA AUC_{0-24hr} and gender – Per protocol population**



Group 1: AMR101 2 g daily: one AMR101 1000 mg capsule in the morning and one AMR101 1000 mg capsule in the evening.
Group 2: AMR101 4 g daily: two AMR101 1000 mg capsules in the morning and two AMR101 1000 mg capsules in the evening.
Group 3: AMR101 2 g daily: two AMR101 1000 mg capsules in the morning.
Group 4: AMR101 2 g daily: two AMR101 500 mg capsules in the morning and two AMR101 500 mg capsules in the evening.
Source: Figure 14.2.1.7

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 건강한 사람(28일 투여) vs. 고중성지방혈증 환자(12주 투여)
  - 건강한 사람에서 trough EPA는 용량과 선형 관계이나, 환자군에서는 환자의 혈중 중성지방에 따라 용량과의 비례성 정도에 차이가 있음.
  - 바세파 2g/day과 4g/day BID 투여 시 total EPA의 PK는 2g과 4g 용량 사이에서 선형 관계이고, 건강한 사람과 환자간에 유사함.

평균 혈장 trough EPA 농도	평균 RBC trough EPA 농도
	

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물상호작용 임상시험자료: 3편 제출

임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
AMR-01-01-0020 (2011.07.27.)	공개라벨, 교차	건강한 성인 n=30	AMR101 4g/day, BID 오메프라졸(CYP2C19 기질) 40mg/day, QD 로지글리타존(CYP2C8 기질) 8mg/day, SD	day 12-29 day 1-7, 19-25 day 11, 29	PK
AMR-01-01-0021 (2011.08.17.)	공개라벨, 교차	건강한 성인 n=26	AMR101 4g/day, BID 와파린(CYP2C9) 25mg/day, SD	day 8-35 day 1, 29	PK, PD(와파린의 항응고능)
AMR-01-01-0023 (2011.08.23.)	공개라벨, 교차	건강한 성인 n=30	AMR101 4g/day, BID 아토르바스타틴(CYP3A4) 80mg/day, QD	day 8-35 day 1-7, 29-35	PK

1) 오메프라졸, 로지글리타존과의 약물상호작용시험[AMR-01-01-0020(2011)]

- 임상시험용의약품
  - AMR101 1g capsule(icosapent ehtyl purity 98.0%), Amarin(Lot no. 256189A)
  - 오메프라졸(CYP2C19 기질): Prilose® delayed-release capsule 40mg
  - 로지글리타존(CYP2C8 기질): Avantis tablets
- 혈중 농도 분석

- total EPA, unesterified EPA: LC-MS/MS method, Charles River Laboratories Ltd.
- 오메프라졸, 로지글리타존: LC-MS/MS method, Frontage Laboratories, Inc.

• 결과

- AMR101 4g/day는 항정상태에서 오메프라졸(CYP2C19의 기질)과 병용 시, 오메프라졸의 AUC를 약 16% 감소시키나 유의한 억제는 나타나지 않았음.
- AMR101 4g/day는 항정상태에서 로지글리타존(CYP2C8의 기질)과 병용 시, 로지글리타존의 노출에 영향을 나타내지 않았음.

Table 10: Pharmacokinetic parameters for omeprazole and rosiglitazone by treatment regime (PK Analysis population)

Analyte	PK parameter (unit)[1]	Treatment	
		Without AMR101	With AMR101
Omeprazole	C_{max} (ng/mL)	1156 (461)	1222 (621)
	AUC_{0-24hr}(ng*hr/mL)	3607 (2208)	3142 (2114)
	AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)		
	T_{max} (hr)	1.5 (1.0, 6.0)	1.5 (0.7, 8.0)
	$T_{1/2}$ (hr)	1.5 (0.7)	1.4 (0.7)
	K_{el} (1/h)	0.56 (0.22)	0.62 (0.26)
Rosiglitazone	C_{max} (ng/mL)	672 (185)	673 (170)
	AUC_{0-24hr}(ng*hr/mL)	3152 (648)	2873 (654)
	AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	3228 (679)	2921 (677)
	T_{max} (hr)	0.8 (0.5, 2.0)	0.8 (0.5, 2.0)
	$T_{1/2}$ (hr)	4.4 (0.7)	4.1 (0.7)
	K_{el} (1/h)	0.16 (0.022)	0.17 (0.028)

[1]Mean (SD) displayed for all PK parameters except T_{max} displayed as median (min, max).
Source: Table 14.2.1

Table 11: Statistical analysis of drug-drug interaction (PK analysis population)

PK parameter (unit)	Statistics[1]	Treatment Regime			
		Omeprazole	Omeprazole + AMR101	Rosiglitazone	Rosiglitazone + AMR101
C_{max}	Geometric mean	1050.7	1058.8	646.52	650.03
	Ratio of geometric mean	1.01		1.01	
	90% CI	(87.36, 116.3)		(92.02, 109.9)	
AUC_{0-24hr}	Geometric mean	2972.6	2483.6		
	Ratio of geometric mean	0.84			
	90% CI	(75.99, 91.87)			
AUC_{0-inf}	Geometric mean			3152.6	2841.9
	Ratio of geometric mean			0.90	
	90% CI			(87.00, 93.40)	

[1]Geometric means are least square means derived from mixed models; ratios are provided for treatment with AMR101 / treatment without AMR101
Source: Table 14.2.5

2) 와파린과의 약물상호작용시험[AMR-01-01-0021(2011)]

• 임상시험용의약품

- AMR101 1g capsule(icosapent ehtyl purity 98.0%), Amarin(Lot no. CLR-62435-001)
- 와파린(CYP2C9): Coumadinⓡ tablets, 10mg×2 + 5mg×1건강한 대상자에서 와파린 25mg 투여후 36 ~ 48시간에 INRmax 1.6-1.9인 용량임

• 분석대상

(1) PK

- total EPA, unesterified EPA: LC-MS/MS method, Charles River Laboratories Ltd.
- 와파린(R-warfarin, S-warfarin): LC-MS/MS method, Frontage Laboratories, Inc.

(2) PD: PT, INR 측정

- PT, INR: BioReference Laboratories

  * INR: International normalized ratio = (PTtest/PTnormal)ISI, ISI=PT reagent ISI value

• 결과

- AMR101 4g/day는 항정상태에서 와파린과 병용 시, 와파린(R- 및 S-)의 약동학적 대사 및 약력학적 항응고 파라미터(INR)에 영향을 주지 않음.

3) 아토르바스타틴과의 약물상호작용시험[AMR-01-01-0023(2011)]

• 임상시험용의약품

- AMR101 1g capsule(icosapent ehtyl purity 97.2%), Amarin(Lot no. CLR-62435-003)
- 아토르바스타틴(CYP3A4): Lipitorⓡ tablets, 80mg

Table 11: Pharmacokinetic parameters for R-warfarin and S-warfarin by treatment regime (PK analysis population)

Analyte	PK parameter (unit)[1]	Treatment: Warfarin n=25	Treatment: Warfarin +AMR101 n=25
R-warfarin	C_{max} (ng/mL)	1766 (672.7)	1865 (591.7)
	AUC_{0-last} (ng*hr/mL)	77,539 (173.74)	77,117 (19,505)
	AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	82,620 (19,725)	82,460 (22,798)
	T_{max} (hr)	1.00 (0.50, 9.00)	1.00 (0.50, 1.50)
	$T_{1/2}$ (hr)	46.36 (8.430)	46.82 (8.254)
	K_{el} (1/hr)	0.015 (0.0051)	0.016 (0.0051)
S-warfarin	C_{max} (ng/mL)	1836 (729.0)	1973 (616.1)
	AUC_{0-last} (ng*hr/mL)	59,253 (15,429)	59,134 (16,451)
	AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	60,216 (15,009)	60,253 (16,204)
	T_{max} (hr)	1.00 (0.50, 9.00)	1.00 (0.50, 1.50)
	$T_{1/2}$ (hr)	36.65 (8.164)	37.68 (9.061)
	K_{el} (1/hr)	0.020 (0.0045)	0.020 (0.0050)

[1]Mean (SD) displayed for all PK parameters except T_{max} displayed as median (min, max);
Source: Table 14.2.5

Table 12: Statistical analysis of drug-drug interaction (PK analysis population)

PK parameter (unit)	Statistics[1]	Treatment Regime: R-warfarin	R-warfarin + AMR101	S-warfarin	S-warfarin + AMR101
AUC_{0-inf}	Geometric mean	80,486	79,873	58,344	58,236
	Ratio of geometric mean	0.99		1.00	
	90% CI	(95.74, 102.9)		(96.51, 103.2)	
C_{max}	Geometric mean	1659.6	1789.6	1715.9	1897.0
	Ratio of geometric mean	1.08		1.11	
	90% CI	(99.05, 117.4)		(101.3, 120.6)	

[1]Geometric means are least square means derived from mixed models; ratios are provided for treatment with AMR101 / treatment without AMR101
Source: Table 14.2.7

Table 13: Statistical comparison of warfarin T_{max} (PK analysis population)

Analyte	Median of difference	95% Confidence Interval	p-value
R-warfarin	0.000	0.000, 0.500	0.2086
S-warfarin	0.000	0.000, 0.500	0.1952

All comparisons are based on: Warfarin + AMR101/Warfarin
Source: Table 14.2.8

Table 14: Pharmacodynamic parameters by treatment regime (PD analysis population)

Parameter	Statistics	Treatment: Warfarin N=25	Treatment: Warfarin + AMR101 N=25
INR_{max}	Mean (SD)	1.857 (0.4766)	1.600 (0.3892)
	Median	1.740	1.540
	Range	1.250, 2.900	1.120, 2.640
AUC_{INR}	Mean (SD)	217.8 (27.68)	204.8 (24.66)
	Median	213.4	200.1
	Range	177.5, 275.4	172.4, 267.3
T_{INRmax}	Median	48.00	36.00
	Min, Max	24.00, 96.00	24.00, 48.03

Source: Table 14.2.6

Table 15: Statistical analysis of drug-drug interaction (PD analysis population)

PK parameter (unit)	Statistics[1]	Treatment Regime: Warfarin + AMR101	Warfarin
INR_{max}	Geometric mean	1.56	1.80
	Ratio of geometric mean	0.87	
	90% CI	(83.69, 89.50)	
AUC_{INR}	Geometric mean	203.43	216.18
	Ratio of geometric mean	0.94	
	90% CI	(92.56, 95.66)	
T_{INRmax}[2]	Median of difference	11.980	
	95% CI	0.000, 12.000	
	p-value	0.0258	

[1]Geometric means are least square means derived from mixed models; ratios are provided for treatment with AMR101 / treatment without AMR101
[2]Comparisons of T_{max} are based on Warfarin + AMR101/Warfarin.
Source: Table 14.2.9 and 14.2.10

- 분석대상

- total EPA, unesterified EPA: LC-MS/MS method, Charles River Laboratories Ltd.
- 아토르바스타틴, 2-OH-, 4-OH-: LC-MS/MS method, Frontage Laboratories, Inc.

- 결과

- AMR101 4g/day는 아토르바스타틴과 그 대사체의 대사에 영향을 주지 않음

Table 10: Pharmacokinetic parameters for atorvastatin, 2-hydroxyatorvastatin and 4-hydroxyatorvastatin by treatment regime (PK analysis population)

Analyte	PK parameter (unit)[1]	Treatment: Atorvastatin	Treatment: Atorvastatin + AMR101
Atorvastatin	C_{max} (ng/mL)	52.7 (19.3)	57.1 (21.9)
	AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	180 (59.5)	184 (79.3)
	T_{max} (hr)	1.00	0.50
2-hydroxy atorvastatin	C_{max} (ng/mL)	43.2 (18.8)	44.5 (17.4)
	AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	213 (73.0)	197 (77.0)
	T_{max} (hr)	1.25	1.25
4-hydroxy atorvastatin	C_{max} (ng/mL)	4.14 (2.21)	4.20 (2.67)
	AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	36.7 (16.4)	34.3 (16.4)
	T_{max} (hr)	1.50	1.50

[1]Mean (SD) displayed for all PK parameters except T_{max} displayed as median
Source: Table 14.2.1

Table 11: Statistical analysis of drug-drug interaction (PK analysis population)

PK parameter (unit)	Statistics[1]	Treatment Regime: Atorvastatin	Atorvastatin + AMR101	Atorvastatin	Atorvastatin + AMR101	Atorvastatin	Atorvastatin + AMR101
Analyte		Atorvastatin		2-hydroxyatorvastatin		4-hydroxyatorvastatin	
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	Geometric mean	178.08	168.36	201.26	182.82	35.59	30.89
	Ratio of geometric mean	0.99		0.91		0.92	
	90% CI	90.23, 108.9		82.76, 99.71		82.27, 102.8	
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean	49.39	53.18	39.61	41.19	3.65	3.54
	Ratio of geometric mean	1.08		1.04		0.97	
	90% CI	94.94, 122.1		89.10, 121.3		79.97, 117.5	

[1]Geometric means are least square means derived from mixed models; ratios are provided for treatment with AMR101 / treatment without AMR101
Source: Table 14.2.4

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 고중성지방혈증 환자에서의 EPA 변화량 대비 TG 감소 효과 비교 시, 용량에 따라 혈장 및 RBC 내 EPA 농도가 증가하고 이에 따라 TG 감소율도 증가함. 선형적인 용량-반응 경향성이 있음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

표 . 바세파에 대한 3상 무작위배정, 위약-대조 임상시험

	REDUCE-IT (AMR-01-01-0019) NCT01492361	ANCHOR (AMR-01-01-0017) NCT01047501	MARINE (AMR-0101-0016) NCT01047683
환자집단	스타틴 요법 중이고, CVD위험이 높은[4] TG 상승 환자	스타틴 요법[6] 중이고, 고중성지방혈증 환자	중증 고중성지방혈증 환자
TG 선정기준	≥135, <500 mg/dL[1] (≥1.5, <5.6 mmol/L)	≥200, <500 mg/dL (≥2.3, <5.6 mmol/L)	≥500, ≤2000 mg/dL (≥5.6, <22.6 mmol/L)
LDL-C 선정기준	41 ~ 100 mg/dL (1.06 ~ 2.59 mmol/L)	40 ~ 115 mg/dL[6] (1.03 ~ 2.97 mmol/L)	-
평가변수	CV events	TG 감소	TG 감소
임상 디자인	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조
임상 기간	중앙값 4.9년 (사례 중심)	12주 이중눈가림 기간	12주 이중눈가림 기간 40주 공개라벨연장(OLE)
투여 용법	바세파 4g/day 위약(미네랄오일)	바세파 2g/day, 4g/day 위약(미네랄오일)	바세파 2g/day, 4g/day 위약(미네랄오일) (OLE 바세파 4g/day)
무작위배정	1:1	1:1:1	1:1:1
층화	CV risk (2차 또는 1차 예방[5]) 에제티미브 사용(유, 무) 지리적 위치	스타틴 종류(아토르바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴) 당뇨 여부(유, 무), 성별	베이스라인 TG level, 베이스라인 스타틴 요법 유무, 성별
스타틴 사용	모든 환자	모든 환자	환자의 약 25%
계획	7990명	648명	240명
무작위배정/완료	8179 / 7314 (바세파 4089 / 3684 위약 4090 / 3630)	702 / 663 (바세파 4g/day 233 / 221 바세파 2g/day 236 / 225 위약 233 / 217)	229 / 215 (바세파 4g/day 77 / 74 바세파 2g/day 76 / 70 위약 76 / 71)
지리적 위치	전세계[2] (11개국, 473기관)	미국	전세계[3]
상태	완료	완료	완료

CV=cardiovascular, CVD=cardiovascular disease, OLE=open-label extension, TG=triglyceride

1. 원래 임상시험계획서에서는 공복 TG 수치 감소 목표치 ≥ 1.69 mmol/L(150mg/dL)에 10% 허용오차를 반영하여 ≥1.52 mmol/L(135 mg/dL)로 정했다. 10% 허용오차는 TG 수치의 변동성으로 인해 포함되었다. 임상시험 변경계획서(2013.5.16.)에서는 TG 수치가 2.26 mmol/L(200mg/dL) 이상인 환자의 등록 증가를 위해 공복 TG 수치 하한을 변동성 허용오차 없이 ≥ 2.26 mmol/L(200mg/dL)로 늘렸다.
2. 미국, 네덜란드, 우크라이나, 러시아연방, 남아프리카, 폴란드, 인도, 캐나다, 루마니아, 오스트레일리아, 뉴질랜드
3. 미국, 남아프리카, 네덜란드, 독일, 핀란드, 이탈리아, 러시아, 우크라이나, 인도
4. CVD 기록이 있는 만 45세 이상(이차 예방군) 또는 당뇨병이 있고 CVD에 대한 위험요인이 1개 이상 있는 만 50세 이상(일차 예방군)
5. 등록한 환자의 약 30%
6. 용이한 등록을 위해 환자의 약1/2이 무작위배정 된 후 임상시험 계획서를 수정했다: HbA1c 제외기준을 9.0%에서 >9.5%로 높였다. TG 및 LDL-C에 대해 알려진 환자 내 변동성을 바탕으로, 선정기준을 확대했다. TG ≥ 2.09mmol/L(185mg/dL), LDL-C 상한 2.97mmol/L(≤115mg/dL)

Lot no.	REDUCE-IT	ANCHOR	MARINE
AMR101	#28 Lot. cert. 제출	[redacted] (업체 요청으로 상세 내용 비공개)	[redacted] (업체 요청으로 상세 내용 비공개)
Placebo	#24 Lot. cert. 제출	[redacted] (업체 요청으로 상세 내용 비공개)	[redacted] (업체 요청으로 상세 내용 비공개)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. REDUCE-ITTM(Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial

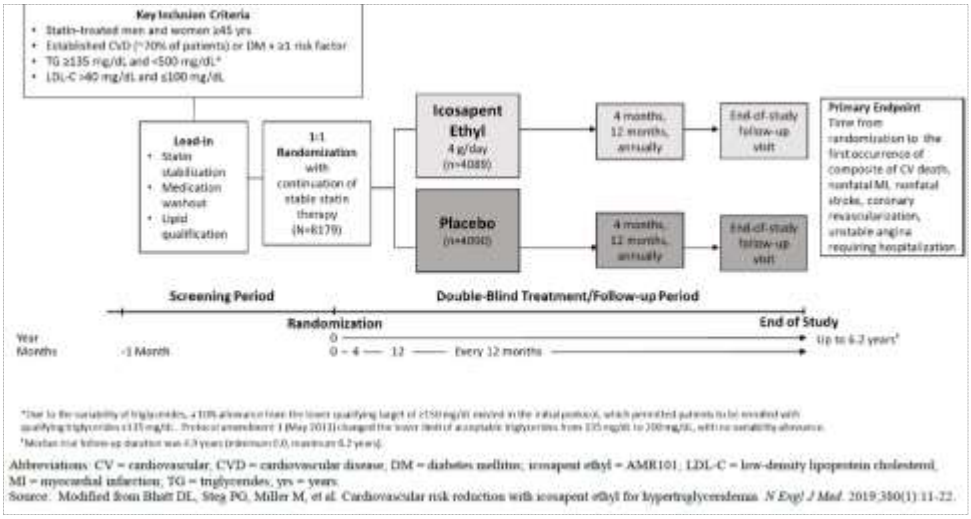
: A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglycedemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease[AMR-01-01-0019(ver 1.0, 2019.02.27.)]

1) 시험 개요

- 시험목적: 심혈관계 질환을 가지고 있거나 고위험군이며, 스타틴으로 LDL-C는 조절되나 TG가 상승한 환자에서 MACE 복합변수에 대한 Vascepa 4g/day의 효과 평가
- 시험디자인: 다기관, 전향적, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 사건 중심 임상시험

- 스크리닝 및 위약 도입기(4주) → 치료기(4개월, 12개월, 이후 매년 방문)
- 시험군 또는 위약군에 1:1의 비율로 배정

  * 층화인자: CV 위험 카테고리, 에제티미브 사용 여부, 지리학적 지역



- 위약(미네랄오일) 또는 시험약(바세파연질캡슐 1g)을 1회 2캡슐, 1일 2회 투여(아침 및 저녁, 식사와 함께 또는 식사 직후)

<용량 설정근거>

- MARINE 및 ANCHOR 시험에서 1,000명이 1일 최대 4g에 노출되었고, 700명 이상의 환자가 1일 1g 또는 2g을 지속적으로 투여받았으나 내약성이 우수하였음. 1일 1~4g의 EPA 투여시 TG 수치가 약 15~40%, 그 외에도 다른 지질, 지질 단백질, 염증표지자가 감소하였으며 감소율은 4g에서 2g 보다 더 큼

<대조군 설정근거>

- 바세파연질캡슐과 식별이 불가능하며(색상, 점도 등) 유사한 활성을 갖지 않는 물질로 선정
  * 옥수수유: 독특한 노란색을 가지며 TG 형태의 지방산을 포함함
    올리브유: 독특한 초록색을 가지며 혈장 지질을 변경하는 것으로 알려짐
    미네랄 오일: 색상이 깨끗하고 비활성임. 임상 결과에 잠재적으로 미치는 효과는 1년에 LDL-C 수치의 군간 차이(5mg/dL)가 적었음

- 시험대상자: 만 45세 이상이고 CVD 병력 환자(이차 예방군) 또는 만 50세 이상이고 당뇨병과 CVD 위험인자가 하나 이상인 환자(고위험 일차 예방군)에서 안정적인 스타틴 용량을 투여하여 LDL-C는 유지되고 있으나 TG가 상승된 환자 8,179명 무작위배정, 7,314명 완료

주요 선정기준	주요 제외기준
① 공복 TG level: ≥ ~~135~~ 200 mg/dL, < 500 mg/dL * TG ≥ 200mg/dL인 환자 모집을 늘리기 위해 선정기준 변경 (Protocol amendment 1, 2013.05.16.) ② LDL-C level: > 40 mg/dL, ≤ 100 mg/dL,	① 중증 심부전(NYHA class IV) ② 활동성 중증 간질환: 간경화, 활동성 간염, ALT or AST > 3×ULN, 고빌리루빈혈증이 있는 담관폐색 ③ HbA1c > 10.0%

무작위배정 전 최소 4주동안 안정적인 스타틴(w/ or w/o 에제티미브)요법을 받고 있어야 함 ③ 확립된 CVD(CV risk category 1)가 있거나, CVD에 대한 고위험(CV risk category 2)이 있는 환자 가) CV Risk Category 1(2차 예방군): 만45세 이상, 아래 중 한가지 이상이 있는 환자 - 문서화된 관상동맥질환(CAD); 다음 중 하나 이상 · 문서화된 다혈관 CAD(이전 혈관재형술 유무 상관없이 2개 이상의 주요 심외막 관상동맥 협착이 50% 이상) · 문서화된 이전 MI · 허혈에 대한 객관적인 증거(ST 분절 이탈 또는 바이오마커 양성)가 있는 고위험 비ST 분절 상승 급성 관상 동맥 증후군으로 입원 - 문서화된 뇌혈관이나 경동맥 질환; 다음 중 하나 이상 · 문서화된 이전 허혈성 뇌졸중 · 50% 이상의 경동맥 협착이 있는 증상성 경동맥질환 · 혈관조형술 또는 이중 초음파당 70% 이상의 경동맥 협착이 있는 무증상성 경동맥질환 · 경동맥 혈관재형술 병력(카테터 기반 또는 수술) - 문서화된 말초동맥질환; 다음 중 하나 이상 · 간헐적 파행 증상이 있는 발목상완지수(ABI) < 0.9 · 대동맥 장골 또는 말초 동맥 중재술(카테터 기반 또는 수술) 병력 나) CV Risk Category 2(1차 예방군): - 약물치료를 받고 있는 당뇨병(1형 또는 2형) - 만 50세 이상 - Visit 1에서 아래의 1가지 이상이 있는 환자 · 남성 ≥ 55세, 여성 ≥65세 · 흡연 또는 Visit 1 이전 3개월 이내 금연 · 고혈압(수축기 ≥ 140mmHg 또는 이완기 ≥90mmHg) 또는 고혈압약 복용 · HDL-C 남성 ≤ 40mg/dL, 여성 ≤ 50 mg/dL · hsCRP > 3.00 mg/L (0.3 mg/dL) · 신장 기능장애: creatinine clearance(CrCL) >30 and <60 ml/min(>0.50 and <1.00mL/sec) · 망막병증 · 미세- 또는 거대알부민뇨증 · 간헐적 파행 증상없이 ABI < 0.9 ④ 시험 전반에 의사가 권고한 식이요법을 유지할 것을 동의한 환자	④ 조절되지 않는 고혈압: SBP ≥ 200 mmHg or DBP ≥ 100 mmHg(항고혈압치료에도 불구하고) ⑤ 가족형 지단백 리파아제 결핍증(Fredrikson Type I), apolipoprotein C-II 결핍증 또는 가족형 이상베타지질단백혈증(Fredrikson Type 3) ⑥ 스타틴 요법에 내성 또는 과민성 ⑦ 시험 물질, 어류, 갑각류에 과민성 ⑧ 급성 또는 만성 췌장염 병력 ⑨ 임상시험에 영향을 줄수 있는 지질조절약제, 보충제, 식품 - niacin > 200mg/day, fibrates - 오메가-3 또는 오메가-3를 함유한 식이보충제 - 담즙산 결합수지, PCSK9 억제제 ⑩ 그 외 금지 약물: Cyclophosphamide, 전신 retinoids

- 유효성 평가변수

- 일차 평가변수: MACE 복합변수*의 최초 발생까지의 시간

* 5 MACE: CV 사망, 비치명적 MI(무증상 MI 포함), 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 재형성, 침습적/비침습적 검사 결과 심근 허혈에 의한 것으로 판단되어 긴급 입원이 필요한 불안정 협심증

- 이차 평가변수

(1) 주요 이차 평가변수: MACE 복합변수*의 최초 발생까지의 시간

* 3 MACE: CV 사망, 비치명적 MI(무증상 MI 포함), 비치명적 뇌졸중

(2) 이차 평가변수: 개별 또는 복합변수의 최초 발생까지의 시간

· 복합변수(CV 사망, 비치명적 MI(무증상 MI 포함))

· 치명적 또는 비치명적 MI(무증상 MI 포함)
· non-elective 관상동맥 재형성
· CV 사망
· 불안정 협심증
· 치명적 또는 비치명적 뇌졸중
· 복합변수(총 사망률, 비치명적 MI(무증상 MI 포함), 비치명적 뇌졸중)
· 총 사망률

- 표본크기

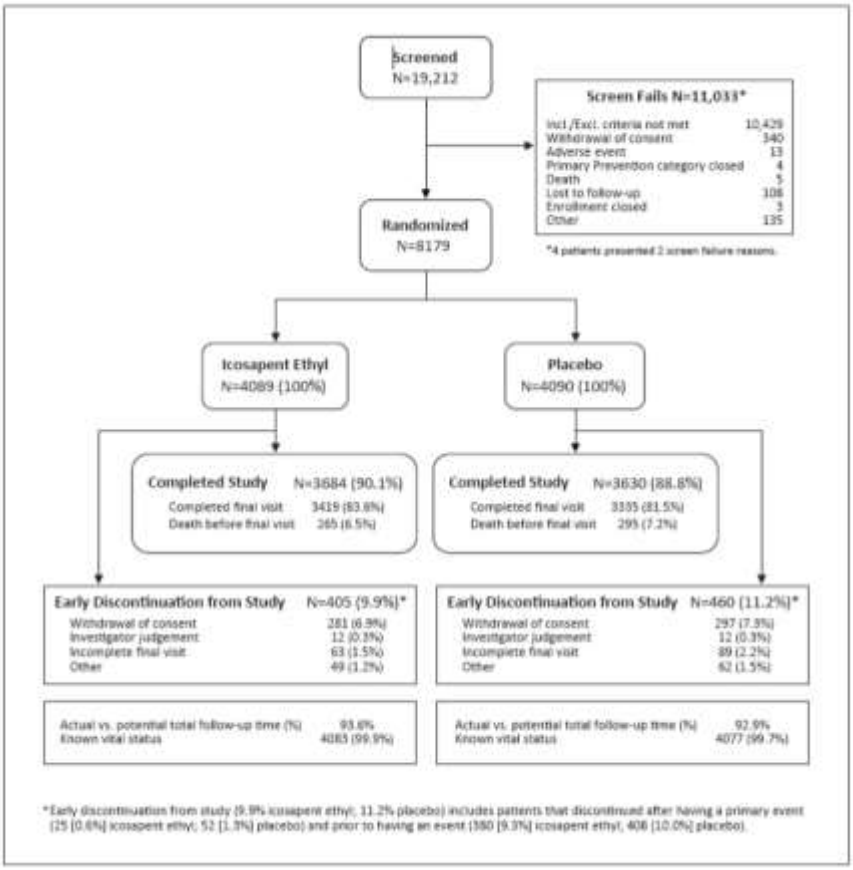
- 총 약 7,990명의 환자를 등록시켜 1:1 비율로 무작위배정(치료군당 약 3995명) 후 바세파 또는 위약을 투여하여 1,612건의 추정된 일차 평가변수 사례를 관찰하기 위해 계획되었음.
- 초기 표본 크기 추정은 일차 평가변수가 위약군에서 4년간 발생률 23.6%(연간 5.9%)에 비해 상대적으로 바세파에서 약 15%(HR 0.85) 감소했을 것으로 예상함. 4년간 발생률은 높은 CV 위험을 갖는 스타틴 요법 환자들 및 REDUCE-IT 임상과 유사한 평가변수 요소를 활용하여 발표된 CV 임상시험을 바탕으로 위약군의 연간 일차 복합변수의 발생률을 5.9%로 예상
- 위약의 추정치 5.9보다 낮을 경우, 적절한 검정력을 보장하기 위해 임상시험 시작 이전에 보수적으로 예측한 연간 위약 사례 발생률 5.2%를 반영하고 임상시험 계획서의 규정에 따라 일차 평가변수에 기여하는 사례수가 표본 크기 예상치보다 적거나 일치하지 않는 것처럼 보일 경우 예측한 7,990명을 초과하는 등록을 허용함

- 통계 방법

- 모든 통계분석 및 데이터 요약은 SAP 및 SAP 부록에 따라 생성되었고, 둘 다 데이터베이스 잠금 및 최종 눈가림 해제 전 완료되었음.
- 유효성 분석은 모든 무작위 환자를 포함한 ITT 모집단에서 수행되었음. Kaplan-Meier 추정치를 사용하여 첫 번째 사건까지의 시간을 요약하고, 무작위배정 시 층화변수(CV 위험 범주, 에제티미브 사용 여부, 지리적 지역)로 계층화된 log-rank test를 사용하여 투여 군간 효과를 비교하였음. 95% CI와 군간 위험비(HR)은 계층화된 Cox 비례 위험 모델로부터 계산되었음. 각 평가변수의 평가방법은 동일한 방법으로 분석되었음.
- 사전 계획된 중간분석(2회, 1차 평가변수 발생 사례의 약 60%, 80%)으로 인해 양측검정, α=0.05에서 α=0.0437로 조정되었고, 중간 분석 결과는 독립적인 DMC에서 모니터링함.
- 주요 이차 평가변수는 일차 평가변수가 위약 대비 우월성이 입증되었을 경우, 확증적 분석으로 진행되었고, 모든 이차 평가변수 분석은 주요 이차 평가변수부터 순차적으로 테스트하여 Type 1 error 제어했고, α=0.0437 유의수준으로 수행되었음.
- 일차 및 주요 이차 평가변수에 대해 각 하위군 분석을 실시하였고, 각 하위군에서 치료 효과의 일관성을 평가하기 위해 상호작용에 대해 p-value<0.15 일 경우 유의한 차이로 판단함.

2) 시험대상자

- 환자분포: 총 19,212명을 스크리닝하여 8,179명을 선정하여 바세파(4,089명)과 위약(4,090명)로 무작위배정하였음. 이 중 각 90.1%(3,684명), 88.8%(3,630명) 시험을 완료했음.



- 분석된 모집단 수

Table 10-3: Analysis Populations (Randomized Patients; N=8179)

Analysis Populations, n (%)	AMR101	Placebo	Overall
ITT[1]	4089 (100)	4090 (100)	8179 (100)
mITT[2]	4083 (99.9)	4077 (99.7)	8160 (99.8)
PP[3]	3360 (82.2)	3299 (80.7)	6659 (81.4)
Safety[1]	4089 (100)	4090 (100)	8179 (100)

Abbreviations: ITT = Intent-to-Treat; mITT = modified Intent-to-Treat; PP = Per-Protocol.
Note: Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the ITT population (N).
1 The ITT and Safety populations included all randomized patients.
2 The mITT population included all randomized patients who received study drug.
3 The PP population included all mITT patients without any major protocol deviations, who had ≥80% compliance while on treatment, and a minimum treatment duration of 90 days.

- 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 전체 평균 연령은 63.4±8.40세이고, 65세 이상(46.0%[3,763명])에 비해 65세 미만(54.0% [4,416명])이, 여성(28.8%[2,357명])에 비해 남성(71.2%[5,822명]의 비율이 더 높았음. 대다수는 백인(90.2%[7,379명])이었고, 신장애(eGFR < 60mL/min/1.72m2) 환자가 22.2%(1816명)이 포함됨
- 심혈관 질환 병력으로 고혈압(86.6%[7,084명]), 제2형 당뇨병(57.8%[4,730명]), MI(46.7%(3,819명)) 순이었고, 대부분의 환자에서 대사증(metabolic syndrome; 92.2%[7,545명])이 있었고, 그 중 포도당 대사가 손상된 환자가 36.3%(2,971명)이었고, 제1형 당뇨병(0.7%[57명])이 포함되었음.
- 가장 흔한 이전 CV 수술은 PTCA/스텐트 삽입술(41.7%[3,408명])이었고, 수술부터 무작위배정까지 걸린 시간은 중앙값 35.4개월이었음. 관상동맥우회술(22.5%[1,837명])은 수술 후 무작위배정까지 걸린 시간의 중앙값이 60.7개월이었음.

Table 11-1: Demographic and Baseline Characteristics, Overall and by Treatment Group (ITT Population)

Parameter Statistic	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)	Overall (N=8179)	P-value[1]
Age (years)[2]				0.7524
n	4089	4090	8179	
Mean (SD)	63.4 (8.37)	63.4 (8.43)	63.4 (8.40)	
Median	64.0	64.0	64.0	
Min, Max	45.0, 92.0	44.0, 91.0	44.0, 92.0	
Age Group, n (%)				0.2815
<65 Years	2232 (54.6)	2184 (53.4)	4416 (54.0)	
≥65 Years	1857 (45.4)	1906 (46.6)	3763 (46.0)	
Sex, n (%)				0.4245
Male	2927 (71.6)	2895 (70.8)	5822 (71.2)	
Female	1162 (28.4)	1195 (29.2)	2357 (28.8)	
Ethnicity, n (%)				0.0877
Hispanic or Latino	188 (4.6)	157 (3.8)	345 (4.2)	
Not Hispanic or Latino	3901 (95.4)	3933 (96.2)	7834 (95.8)	
Race, n (%)				0.3415
White	3691 (90.3)	3688 (90.2)	7379 (90.2)	
Black or African American	69 (1.7)	89 (2.2)	158 (1.9)	
Asian	225 (5.5)	221 (5.4)	446 (5.5)	
American Indian or Alaska Native	18 (0.4)	11 (0.3)	29 (0.4)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	7 (0.2)	3 (0.1)	10 (0.1)	
Multiple	49 (1.2)	42 (1.0)	91 (1.1)	
Other	30 (0.7)	35 (0.9)	65 (0.8)	
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	
Weight (kg)				0.1347
n	4082	4076	8158	
Mean (SD)	92.7 (18.32)	93.3 (18.46)	93.0 (18.39)	
Median	91.0	91.2	91.1	
Min, Max	46.0, 197.3	40.8, 189.4	40.8, 197.3	
Height (cm)				0.3441
n	4078	4072	8150	
Mean (SD)	171.2 (9.76)	171.4 (9.62)	171.3 (9.69)	
Median	172.0	172.0	172.0	
Min, Max	137.2, 208.0	137.2, 203.2	137.2, 208.0	
BMI (kg/m^2)				0.2803
n	4078	4071	8149	
Mean (SD)	31.5 (5.41)	31.7 (5.47)	31.6 (5.44)	
Median	30.8	30.8	30.8	
Min, Max	18.3, 65.0	16.4, 64.0	16.4, 65.0	
BMI Group, n (%)				0.5287
<25 kg/m^2	320 (7.8)	295 (7.2)	615 (7.5)	
≥25 to <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)	
Missing	11 (0.3)	19 (0.5)	30 (0.4)	

Parameter Statistic	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)	Overall (N=8179)	P-value[1]
Waist Circumference (cm)				0.4730
n	4025	4031	8056	
Mean (SD)	106.6 (13.39)	106.8 (13.40)	106.7 (13.40)	
Median	105.0	105.5	105.4	
Min, Max	46.5, 182.9	44.0, 170.2	44.0, 182.9	
Renal Impairment[3], n (%)				0.8872
Yes	905 (22.1)	911 (22.3)	1816 (22.2)	
No	3180 (77.8)	3177 (77.7)	6357 (77.7)	
Missing	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)	
Baseline eGFR, n (%)				0.8104
<60 mL/min/1.73m^2	905 (22.1)	911 (22.3)	1816 (22.2)	
≥60 and <90 mL/min/1.73m^2	2217 (54.2)	2238 (54.7)	4455 (54.5)	
≥90 mL/min/1.73m^2	963 (23.6)	939 (23.0)	1902 (23.3)	
Missing	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)	
Diabetes, n (%)				0.7627
No diabetes at baseline	1695 (41.5)	1694 (41.4)	3389 (41.4)	
Type 1 diabetes	27 (0.7)	30 (0.7)	57 (0.7)	
Type 2 diabetes	2366 (57.9)	2363 (57.8)	4729 (57.8)	
Both Type 1 and Type 2 diabetes	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
Missing	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.0)	
Type 1 or 2[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 to <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 missing	8 (0.3)	12 (0.5)	20 (0.4)	
Hypertension[5], n (%)				0.9706
Yes	3541 (86.6)	3543 (86.6)	7084 (86.6)	
No	548 (13.4)	547 (13.4)	1095 (13.4)	
Metabolic Syndrome[6], n (%)				0.0988
Yes	3702 (92.7)	3753 (93.8)	7545 (92.2)	
No	297 (7.3)	337 (8.2)	634 (7.8)	
Impaired Glucose Metabolism[7], n (%)				0.1570
Yes	1454 (35.6)	1517 (37.1)	2971 (36.3)	
No	2630 (64.3)	2571 (62.9)	5201 (63.6)	
Missing	5 (0.1)	2 (0.0)	7 (0.1)	

Abbreviations: BMI = body mass index; CRF = case report form; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ITT = Intent-to-Treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Note: Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the ITT population (N) except as noted below.
1 To assess balance between treatment groups, p-values were reported from a chi-square test for categorical variables and a t-test for continuous variables. Missing categories were excluded from any comparisons.
2 Age (years) was at randomization.
3 eGFR <60 mL/min/1.73m^2.
4 Percentages were based on the number of patients with Type 1 or Type 2 diabetes.
5 Hypertension as identified on the CRF "Cardiovascular History."
6 For the diagnosis of metabolic syndrome, refer to Appendix D of Protocol Amendment 2 (Appendix 16.1.1).
7 Impaired glucose metabolism was based on Visit 2 fasting blood glucose of 100 to 125 mg/dL.

- 복약순응도: 90% 이상의 환자가 80% 이상의 복약순응도를 보임

Overall Comliance(%)	AMR101 (n=4089)	Placebo (n=4090)	Total (n=8179)
< 80%	322 (8.1%)	350 (8.8%)	672 (8.4%)
≥ 80%	3654 (91.9%)	3630 (91.2%)	7284 (91.6%)

- 층화요인(ITT)

층화 요인(%)		AMR101 (n=4089)	Placebo (n=4090)	Total (n=8179)
지리학적 지역	Westernized Region[1]	2906 (71.1%)	2905 (71.0%)	5811 (71.0%)
	Eastern European Region[2]	1053 (25.8%)	1053 (25.7%)	2106 (25.7%)
	Asia Pacific Region[3]	130 (3.2%)	135 (3.2%)	262 (3.2%)
CV risk category	CV risk category 1 (이차예방)	2892 (70.7%)	2893 (70.7%)	5785 (70.7%)
	CV risk category 2 (일차예방)	1197 (29.3%)	1197 (29.3%)	2394 (29.3%)
Ezetimibe 사용 여부	Yes	262 (6.4%)	262 (6.4%)	524 (6.4%)
	no	3827 (93.6%)	3828 (93.6%)	7655 (936.%)

1 호주, 캐나다, 네덜란드, 뉴질랜드, 미국, 남아프리카
2 폴란드, 루마니아, 러시아 연방, 우크라이나
3 인도가 포함된 아시아 태평양 지역

- 방문 시점 별 병용 스타틴 종류 및 강도(ITT)

		AMR101 (n=4089)	Placebo (n=4090)	Total (n=8179)
Visit 2	Day 0: Randomization	4077	4068	8145
	Any statin use, n (%)	4077 (100.0)	4068 (100.0)	8145 (100.0)
	Statin Type, n (%)			

		AMR101 (n=4089)	Placebo (n=4090)	Total (n=8179)
	Atorvastatin	1624 (39.8)	1641 (40.3)	3265 (40.1)
	Rosuvastatin	888 (21.8)	867 (21.8)	1755 (21.5)
	Simrvastatin	1238 (30.4)	1223 (30.1)	2461 (30.2)
	Pravastatin	314 (7.7)	303 (7.4)	617 (7.6)
	Lovastatin	62 (1.5)	67 (1.6)	129 (1.6)
	Fluvastatin	9 (0.2)	14 (0.3)	23 (0.3)
	Pitavastatin	8 (0.2)	13 (0.3)	21 (0.3)
	Statin Intensity, n (%)[1]			
	Low	254 (6.2)	267 (6.6)	521 (6.4)
	Moderate	2533 (62.1)	2575 (63.3)	5108 (62.7)
	High	1290 (31.6)	1226 (30.1)	2516 (30.9)
Visit 4	Day 360	3946	3936	7882
	Any statin use, n (%)	3946 (100.0)	3936 (100.0)	(100.0)
	Statin Type, n (%)			
	Atorvastatin	1606 (40.7)	1603 (40.7)	3209 (40.7)
	Rosuvastatin	871 (22.1)	849 (21.6)	1720 (21.8)
	Simrvastatin	1175 (29.8)	1158 (29.4)	2333 (29.6)
	Pravastatin	297 (7.5)	297 (7.5)	594 (7.5)
	Lovastatin	59 (1.5)	62 (1.6)	121 (1.5)
	Fluvastatin	9 (0.2)	14 (0.4)	23 (0.3)
	Pitavastatin	8 (0.2)	12 (0.3)	20 (0.3)
	Statin Intensity, n (%)[1]			
	Low	242 (6.1)	257 (6.5)	499 (6.3)
	Moderate	2440 (61.8)	2489 (63.2)	4929 (62.5)
	High	1264 (32.0)	1190 (30.2)	2454 (31.1)
Last visit		3463	3403	6866
	Any statin use, n (%)	3463 (100.0)	3403 (100.0)	6866 (100.0)
	Statin Type, n (%)			
	Atorvastatin	1573 (45.4)	1624 (47.7)	3197 (46.6)
	Rosuvastatin	812 (23.4)	818 (24.0)	1630 (23.7)
	Simrvastatin	853 (24.6)	800 (23.5)	1653 (24.1)
	Pravastatin	249 (7.2)	213 (6.3)	462 (6.7)
	Lovastatin	41 (1.2)	45 (1.3)	86 (1.3)
	Fluvastatin	11 (0.3)	8 (0.2)	19 (0.3)
	Pitavastatin	7 (0.2)	13 (0.4)	20 (0.3)
	Statin Intensity, n (%)[1]			
	Low	183 (5.3)	177 (5.2)	360 (5.2)
	Moderate	2023 (58.4)	1930 (56.7)	3953 (57.6)
	High	1257 (36.3)	1296 (38.1)	2553 (37.2)

1 in intensity is categorized by the ACC/AHA Cholesterol Guidelines (Stone et al, 2014). Based on total daily dose,
- high-intensity statins : Atorvastatin 40mg, Rosuvastatin 20mg, and Simvastatin 80mg;
- moderate-intensity statins : Atorvastatin 10~<40 mg, Rosuvastatin 5~<20mg, Simvastatin 20~<80 mg, Pravastatin 40mg, Lovastatin 40mg, Fluvastatin 80mg, Pitavastatin 2mg;
- low-intensity statins : Atorvastatin <10mg, Rosuvastatin <5mg, Simvastatin <20mg, Pravastatin <40mg, Lovastatin <40mg, Fluvastatin <80mg, Pitavastatin <2 mg.

- 베이스라인 대비 스타틴 강도 변경 (ITT): 대부분 베이스라인에서 저~중강도의 스타틴을 사용한 대상자는 시험을 진행하는 동안 강도가 높은 방향으로 변경되었고, 고강도 스타틴 사용 대상자는 낮은 방향으로 변경되었음. 그 경향성은 군간 유사했음.

Table 14.1.26.1
Shift in Statin Intensity from Baseline by Visit
ITT Population

	AMR101 (N=4089)			Placebo (N=4090)		
Visit, n(%)	Baseline Low	Baseline Moderate	Baseline High	Baseline Low	Baseline Moderate	Baseline High
Visit 3 - Day 120	241	2452	1253	257	2469	1185
Low	235 (97.5)	7 (0.3)	0	251 (97.7)	5 (0.2)	1 (0.1)
Moderate	5 (2.1)	2421 (98.7)	14 (1.1)	5 (1.9)	2470 (99.2)	14 (1.2)
High	1 (0.4)	24 (1.0)	1239 (98.9)	1 (0.4)	14 (0.6)	1170 (98.7)
Visit 4 - Day 360	222	2367	1210	235	2396	1129
Low	203 (91.4)	9 (0.4)	0	219 (93.2)	9 (0.3)	1 (0.1)
Moderate	17 (7.7)	2296 (97.0)	35 (2.9)	16 (6.8)	2300 (96.0)	33 (2.9)
High	2 (0.9)	62 (2.6)	1175 (97.1)	0	88 (3.7)	1095 (97.0)
Visit 5 - Day 720	204	2166	1115	210	2205	1030
Low	173 (84.8)	16 (0.7)	2 (0.2)	175 (83.3)	10 (0.5)	5 (0.5)
Moderate	28 (13.7)	2051 (93.0)	45 (4.0)	29 (13.8)	2015 (91.4)	39 (3.8)
High	3 (1.5)	115 (5.4)	1068 (95.8)	6 (2.9)	180 (8.2)	994 (96.5)
Visit 6 - Day 1080	190	1930	962	170	1930	889
Low	158 (83.2)	17 (0.9)	0	140 (78.7)	13 (0.7)	1 (0.1)
Moderate	28 (14.7)	1761 (91.2)	56 (5.8)	31 (17.4)	1691 (87.6)	40 (4.5)
High	4 (2.1)	152 (7.9)	906 (94.2)	7 (3.9)	234 (12.1)	848 (95.4)
Visit 7 - Day 1440	163	1674	831	159	1688	740
Low	128 (78.5)	18 (1.1)	0	113 (71.5)	15 (0.9)	2 (0.3)
Moderate	30 (18.4)	1484 (88.6)	60 (7.2)	36 (22.8)	1418 (84.0)	43 (5.8)
High	5 (3.1)	172 (10.3)	771 (92.8)	9 (5.7)	255 (15.1)	695 (93.9)

3) 시험결과

- 유효성 결과

① 일차 평가변수: 바세파 17.2%(705명) vs 위약 22.0%(901명) 발생하여, 위약 대비 우월하였음. (HR 0.752 [95% CI 0.682 - 0.830], p=0.00000001)

Table 11-5: Stratified Analysis of Time to the Primary Composite Endpoint from Date of Randomization (ITT Population)

Endpoint Statistic	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)
Primary Composite Endpoint, n (%)[1]	705 (17.2)	901 (22.0)
Treatment Comparison[2]		
P-value from Log-Rank Test	0.00000001	
HR (95% CI) AMR101/Placebo	0.752 (0.682 – 0.830)	
Components Contributing to Primary Endpoint, n (%)[3]		
CV Death[4]	137 (3.4)	149 (3.6)
Nonfatal MI[5]	205 (5.0)	280 (6.8)
Nonfatal Stroke	80 (2.0)	105 (2.6)
Coronary Revascularization	189 (4.6)	244 (6.0)
Hospitalization for Unstable Angina	94 (2.3)	123 (3.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; HR = hazard ratio; ITT = Intent-to-Treat; MI = myocardial infarction.

Note: The number of patients with event (n) is the number of patients in the ITT population within each treatment group (N).

1 Primary composite endpoint includes CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revascularization, and hospitalization for unstable angina determined to be caused by myocardial ischemia by invasive/non-invasive testing.

2 Log-Rank test statistic and p-value are reported from a Kaplan-Meier analysis, stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe. Hazard ratio and 95% CI are reported from a Cox proportional hazard model with treatment as the covariate, and stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe.

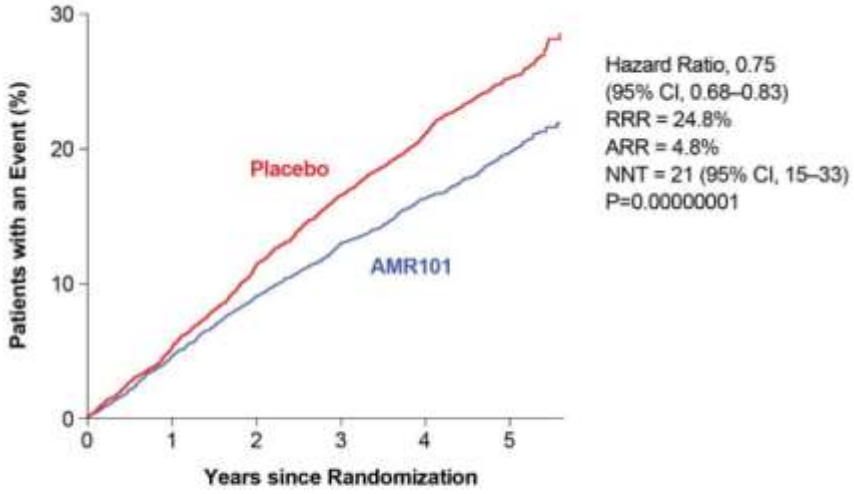
3 Based on a patient's first post-randomization occurrence of the event contributing to the primary endpoint.

4 CV death includes adjudicated CV deaths and deaths of undetermined causality.

5 Nonfatal MI includes silent MI, which was assumed to occur on the date of the first post-randomization ECG tracing indicative of a silent MI.

Source: Table 14.2.1.11.1 and Table 14.2.1.12.1.

Figure 11-1: Kaplan-Meier Curve of Time to Primary Composite Endpoint from Date of Randomization (ITT Population)



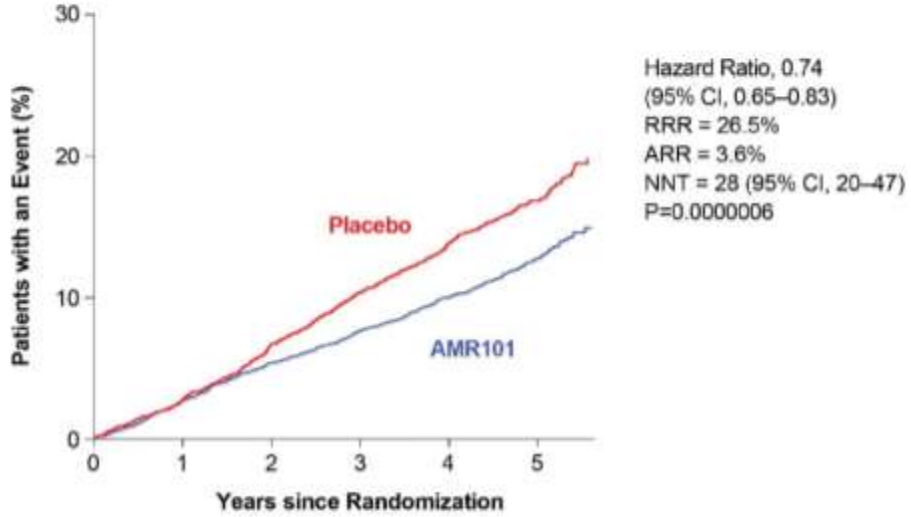
No. at Risk

Placebo	4090	3743	3327	2807	2347	1358
AMR101	4089	3787	3431	2951	2503	1430

Abbreviations: ARR = absolute risk reduction; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-Treat; NNT = number needed to treat; No. = number; P = p-value; RRR = relative risk reduction.
Source: Figure 14.2.1.1.1.

② 주요 이차 평가변수: 바세파 11.2%(459명) vs 위약 14.8%(606명) 발생하여, 위약 대비 우월하였음. (HR 0.735 [95% CI 0.651 - 0.830], p=0.0000006)

Figure 11-2: Kaplan-Meier Curve of Time to Key Secondary Composite Endpoint from Date of Randomization (ITT Population)



No. at Risk

Placebo	4090	3837	3500	3002	2542	1487
AMR101	4089	3861	3565	3115	2681	1562

Abbreviations: ARR = absolute risk reduction; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-Treat; NNT = number needed to treat; No. = number; P = p-value; RRR = relative risk reduction.

Table 11-6: Stratified Analysis of Time to the Key Secondary Composite Endpoint from Date of Randomization (ITT Population)

Endpoint Statistic	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)
Key Secondary Composite Endpoint, n (%)[1]	459 (11.2)	606 (14.8)
Treatment Comparison[2]		
P-value from Log-Rank Test	0.0000006	
HR (95% CI) AMR101/Placebo	0.735 (0.651 – 0.830)	
Components Contributing to Key Secondary Endpoint, n (%)[3]		
CV Death[4]	149 (3.6)	167 (4.1)
Nonfatal MI[5]	230 (5.6)	325 (7.9)
Nonfatal Stroke	80 (2.0)	114 (2.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; HR = hazard ratio; ITT = Intent-to-Treat; MACE = major adverse coronary event; MI = myocardial infarction.

Note: The number of patients with event (n) is the number of patients in the ITT population within each treatment group (N).

1 The key secondary composite (i.e., hard MACE) endpoint includes CV death, nonfatal MI, and nonfatal stroke.

2 Log-Rank test statistic and p-value are reported from a Kaplan-Meier analysis, stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe. Hazard ratio and 95% CI are reported from a Cox proportional hazard model with treatment as the covariate, and stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe.

3 Based on a patient's first post-randomization occurrence of the event contributing to the key secondary endpoint.

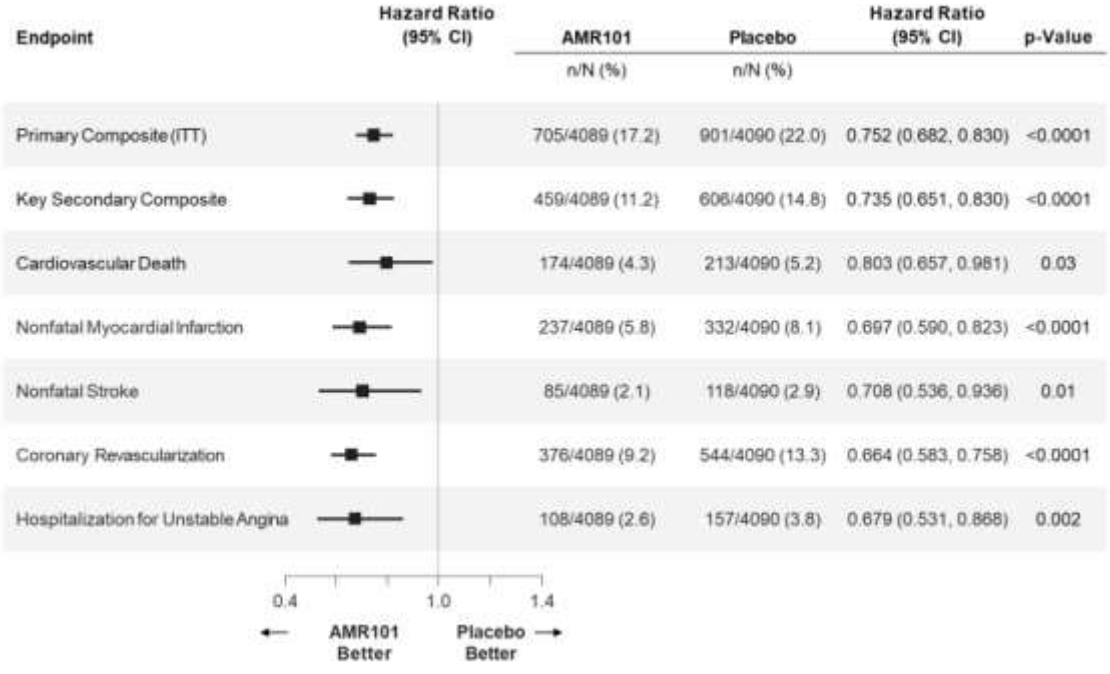
4 CV death includes adjudicated CV deaths and deaths of undetermined causality.

5 Nonfatal MI includes silent MI, which was assumed to occur on the date of the first post-randomization ECG tracing indicative of a silent MI.

Source: Table 14.2.1.21.1 and Table 14.2.1.22.1.

③ 일차 및 이차 평가변수의 각 구성요소 분석

Figure 11-3: Forest Plot of Analyses of Individual Components of the Primary and Key Secondary Endpoints (ITT Population)

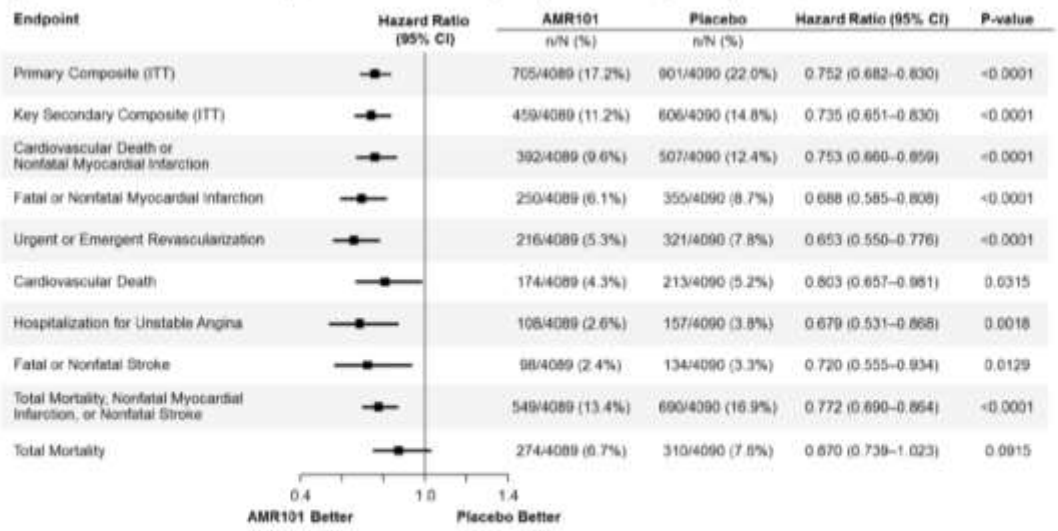


Abbreviations: CI = confidence interval; MI = myocardial infarction; ITT = Intent-to-Treat.
Source: Table 14.2.1.12.1 and Figure 14.2.7.3.1.

④ 기타 이차 평가변수: 일차 및 주요 이차 평가변수가 통계적으로 유의한 경우 나머지 2차 평가변수가 계층적 순서로 테스트되었음. 최종 총 사망률을 제외하고 모두 통계적으로 유의하게 바세파의 효과

가 우월하였음.

Figure 11-4: Forest Plot of Analyses of Other Secondary Endpoint Events (ITT Population)



Endpoint	Hazard Ratio (95% CI)	AMR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Primary Composite (ITT)		705/4089 (17.2%)	901/4090 (22.0%)	0.752 (0.682–0.830)	<0.0001
Key Secondary Composite (ITT)		459/4089 (11.2%)	606/4090 (14.8%)	0.735 (0.651–0.830)	<0.0001
Cardiovascular Death or Nonfatal Myocardial Infarction		392/4089 (9.6%)	507/4090 (12.4%)	0.753 (0.660–0.859)	<0.0001
Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction		250/4089 (6.1%)	355/4090 (8.7%)	0.688 (0.585–0.808)	<0.0001
Urgent or Emergent Revascularization		216/4089 (5.3%)	321/4090 (7.8%)	0.653 (0.550–0.776)	<0.0001
Cardiovascular Death		174/4089 (4.3%)	213/4090 (5.2%)	0.803 (0.657–0.981)	0.0315
Hospitalization for Unstable Angina		108/4089 (2.6%)	157/4090 (3.8%)	0.679 (0.531–0.868)	0.0018
Fatal or Nonfatal Stroke		98/4089 (2.4%)	134/4090 (3.3%)	0.720 (0.555–0.934)	0.0129
Total Mortality, Nonfatal Myocardial Infarction, or Nonfatal Stroke		549/4089 (13.4%)	690/4090 (16.9%)	0.772 (0.690–0.864)	<0.0001
Total Mortality		274/4089 (6.7%)	310/4090 (7.6%)	0.870 (0.739–1.023)	0.0915

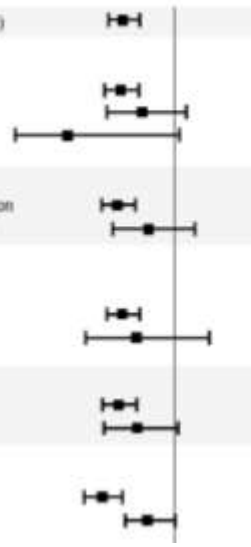
Abbreviations: CI = confidence interval, CV = cardiovascular, ECG = electrocardiogram, ITT = Intent-to-Treat, MI = myocardial infarction.
Note: The number of patients with event (n) is the number of patients in the ITT population within each treatment group (N).
Log-Rank test statistic and p-value are reported from a Kaplan-Meier analysis, stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe. Hazard ratio and 95% CI are reported from a Cox proportional hazard model with treatment as the covariate, and stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe.
Endpoint events are based on a patient's first post-randomization occurrence of the specified endpoint event.
CV death includes adjudicated CV deaths and deaths of undetermined causality.
Nonfatal MI includes silent MI, which was assumed to occur on the date of the first post-randomization ECG tracing indicative of a silent MI.
Source: Table 14.2.1.3.1 and Figure 14.2.7.3.1.

⑤ 하위분석

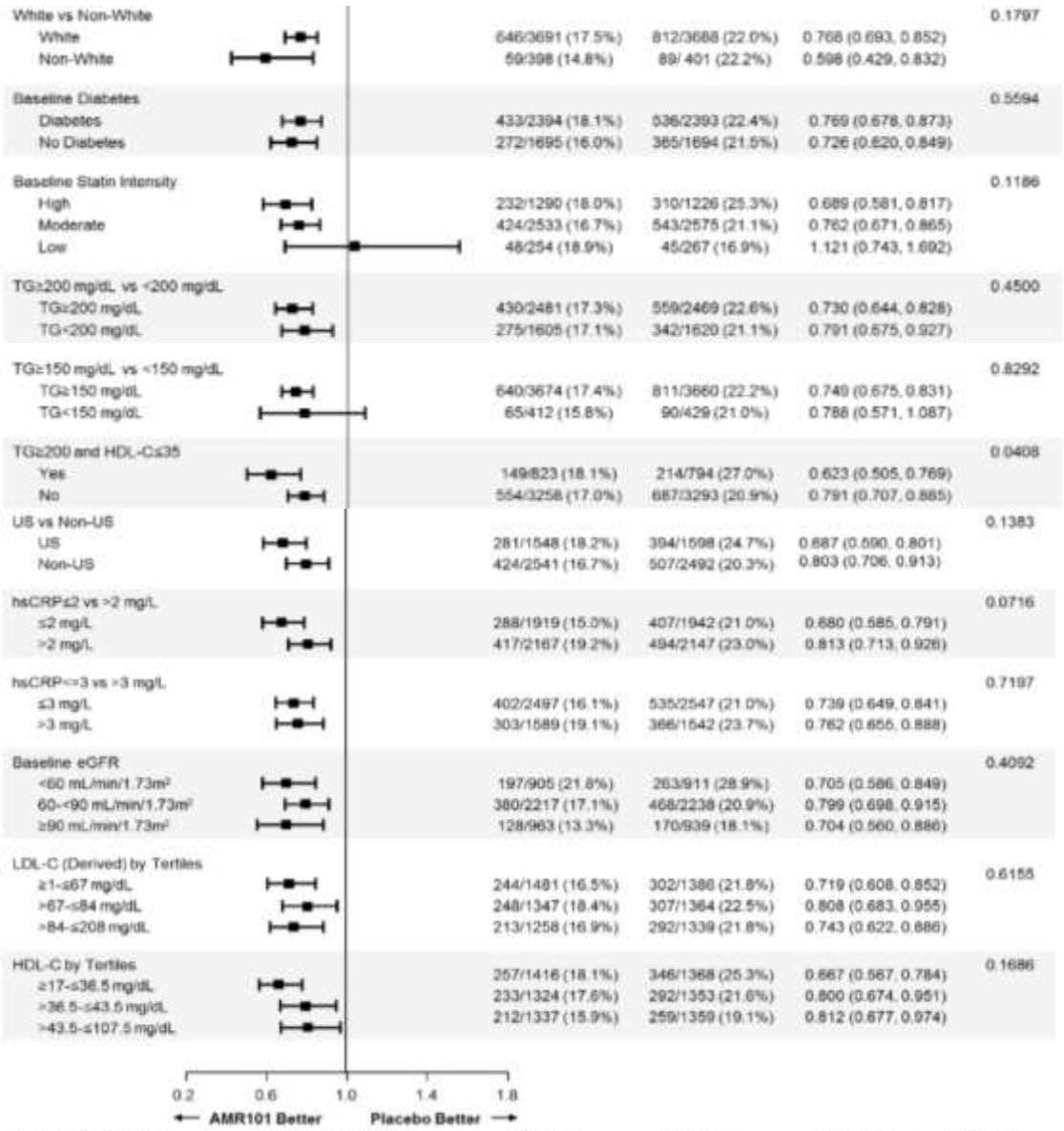
- 일차 평가변수에 대해 하위군간 유의한 차이(P<0.15)가 관찰된 항목

  : CVD 위험 카테고리(p=0.1388), 나이(p=0.0037), 베이스라인 스타틴 강도(p=0.1186), TG≥200 and HDL-C≤35 (p=0.0408), US vs non-US (p=0.1383), hsCRP≤2 vs >2mg/L (p=0.0716)

표. 하위군에서의 일차 평가변수에 대한 Forest Plot



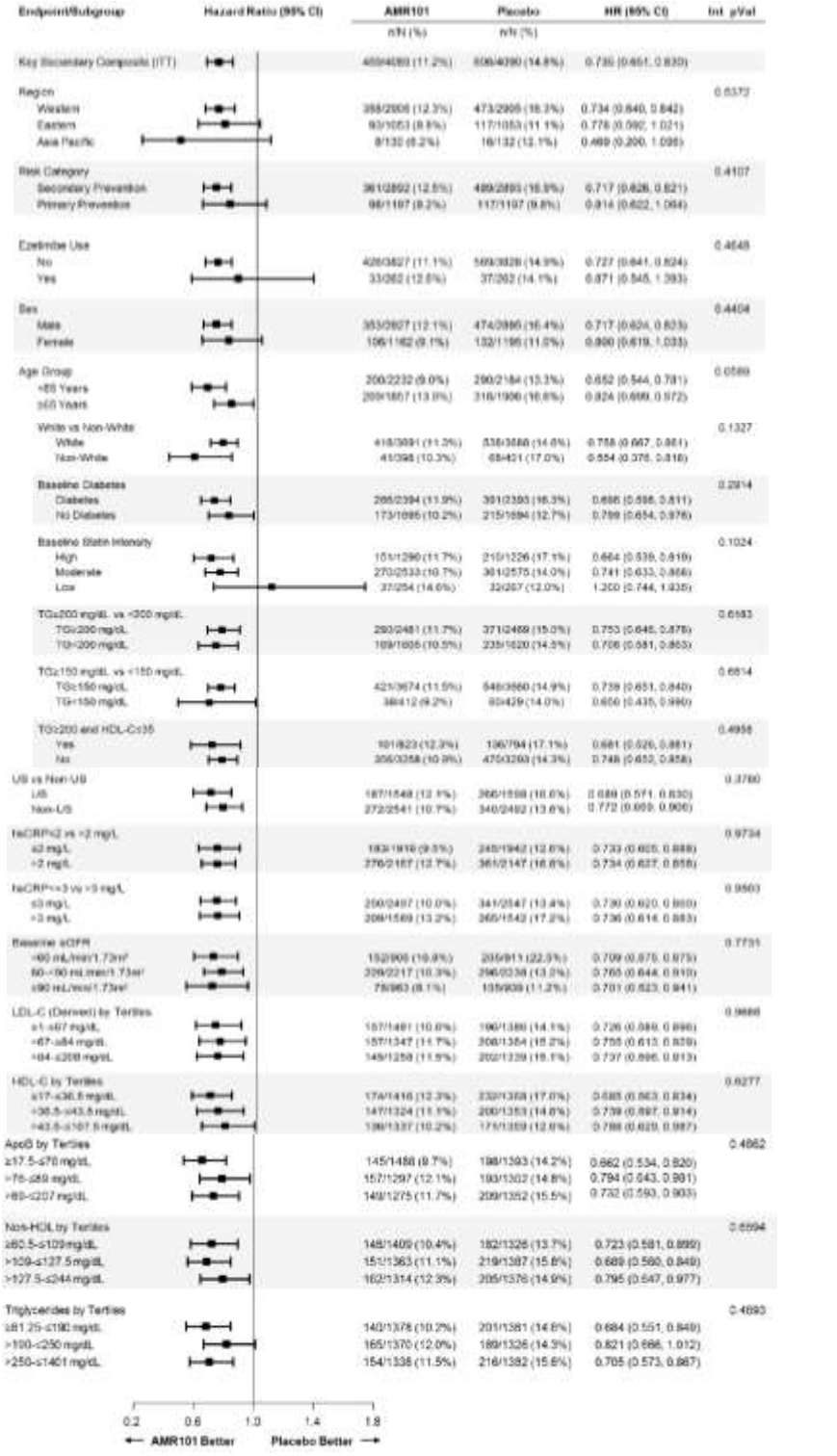
Endpoint/Subgroup	AMR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	HR (95% CI)	Int pVal
Primary Composite (ITT)	705/4089 (17.2%)	901/4090 (22.0%)	0.752 (0.682, 0.830)	
Region				0.3046
Western	551/2906 (19.0%)	713/2905 (24.5%)	0.740 (0.662, 0.827)	
Eastern	143/1053 (13.6%)	167/1053 (15.9%)	0.842 (0.674, 1.053)	
Asia Pacific	11/130 (8.5%)	21/132 (15.9%)	0.491 (0.236, 1.020)	
Risk Category				0.1388
Secondary Prevention	559/2892 (19.3%)	738/2893 (25.5%)	0.726 (0.650, 0.810)	
Primary Prevention	146/1197 (12.2%)	163/1197 (13.6%)	0.876 (0.700, 1.095)	
Ezetimibe Use				0.6444
No	649/3827 (17.0%)	834/3828 (21.8%)	0.747 (0.675, 0.828)	
Yes	56/262 (21.4%)	67/262 (25.6%)	0.816 (0.572, 1.164)	
Sex				0.3264
Male	551/2927 (18.8%)	715/2895 (24.7%)	0.732 (0.655, 0.818)	
Female	154/1162 (13.3%)	186/1195 (15.6%)	0.818 (0.661, 1.013)	
Age Group				0.0037
<65 Years	322/2232 (14.4%)	460/2184 (21.1%)	0.650 (0.564, 0.750)	
≥65 Years	383/1857 (20.6%)	441/1906 (23.1%)	0.873 (0.761, 1.001)	



- 주요 이차 평가변수에 대해 하위군간 유의한 차이(P<0.15)가 관찰된 항목

: 나이(p=0.0589), 베이스라인 스타틴 강도(p=0.1024)

표. 하위군에서의 주요 이차 평가변수에 대한 Forest Plot



⑥ 지질 및 기타 바이오마커

- 베이스라인에서 1년 또는 2년까지 혈장 바이오마커에 미치는 영향은 TG, LDL-C, non-HDL-C, apoB, hsCRP에서 바세파가 위약 대비 상당한 감소가 나타났음.
- 위약군에서 TG, non-HDL-C, LDL-C. apoB의 악화가 관찰됨.

Table 11-13: Effects on Plasma Biomarkers from Baseline to Years 1 or 2 (ITT Population)

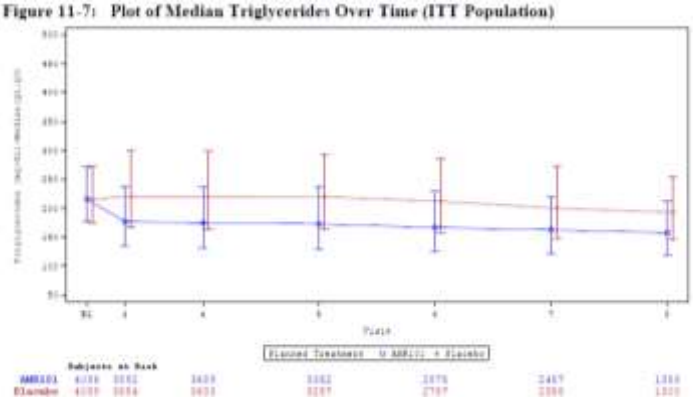
	AMR101 (N=4089) Median			Placebo (N=4090) Median			Median Between Group Difference at Year 1 or 2[4]		
Biomarker	Baseline	Year 1,2[4]	Change from Baseline	Baseline	Year 1,2[4]	Change from Baseline	Absolute Change from Baseline[3]	% Change from Baseline[3]	% Change P-value[2]
TG (mg/dL)	216.5	175.0	-39.0	216.0	221.0	4.5	-44.5	-19.7	<0.0001
non-HDL-C (mg/dL)	118.0	113.0	-4.0	118.5	130.0	12.0	-15.5	-13.1	<0.0001
LDL-C (mg/dL)[5]	74.0	77.0	2.0	76.0	84.0	7.0	-5.0	-6.6	<0.0001
LDL-C (Hopkins) (mg/dL)	85.8	85.3	-1.1	86.7	95.8	9.3	-9.6	-11.4	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	40.0	39.0	-1.0	40.0	42.0	1.5	-2.5	-6.3	<0.0001
apo B (mg/dL)[4]	82.0	80.0	-2.0	83.0	89.0	6.0	-8.0	-9.7	<0.0001
hsCRP (mg/L)[4]	2.2	1.8	-0.2	2.2	2.8	0.5	-0.9	-39.9	<0.0001
Log hsCRP (mg/L)[4]	0.8	0.6	-0.1	0.8	1.0	0.3	-0.4	-22.5	<0.0001
EPA (µg/mL)	26.1	144.0	112.6	26.1	23.3	-2.9	114.9	385.8	<0.0001

Abbreviations: apo B = apolipoprotein B; EPA = eicosapentaenoic acid; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; ITT = Intent-to-Treat; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides.

1 Based on Hodges-Lehmann estimation.
2 P-value from Wilcoxon rank-sum test.
3 Derived as defined in Section 9.7.1.13.4.
4 Apo B, hsCRP, and log hsCRP were measured at Year 2; all other biomarkers presented were measured at Year 1.
5 "Log" denotes natural log.

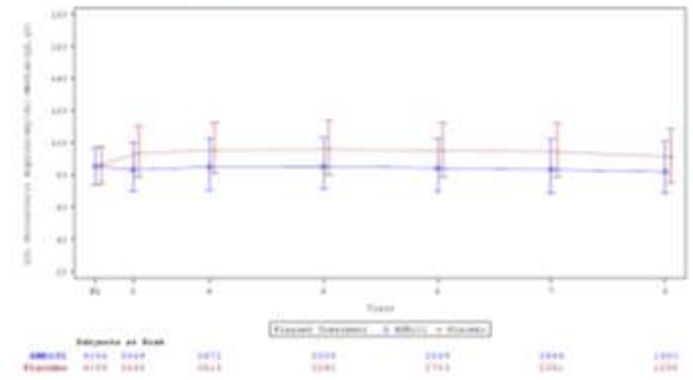
- TG는 방문 3에서 최대로 감소되었고, 그 이후 효과가 지속되었음.

Figure 11-7: Plot of Median Triglycerides Over Time (ITT Population)



- LDL-C는 바세파의 경우 베이스라인에서부터 계속 유지되었으나, 위약군은 증가가 나타남.

Figure 11-8: Plot of Median LDL-C (Hopkins Approximation) Over Time (ITT Population)



- 안전성 평가

① 이상사례 개요: 시험군 81.8%, 위약군 81.3%에서 1건 이상의 이상사례를 경험하였고, SAE, ADR 등의 발생률은 두 군에서 유사하였음

Table 12-2: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Patients with at least 1 TEAE, n (%)	3343 (81.8)	3326 (81.3)	6669 (81.5)
Severe TEAE	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
Study Drug-Related TEAE[1]	514 (12.6)	499 (12.2)	1013 (12.4)
Serious TEAE	1252 (30.6)	1254 (30.7)	2506 (30.6)
Study Drug-Related Serious TEAE[1]	8 (0.2)	5 (0.1)	13 (0.2)
TEAE Leading to Withdrawal of Study Drug[2]	321 (7.9)	335 (8.2)	656 (8.0)
Study Drug-Related TEAE Leading to Withdrawal of Study Drug[1,2]	139 (3.4)	164 (4.0)	303 (3.7)
Serious TEAE Leading to Withdrawal of Study Drug[2]	88 (2.2)	88 (2.2)	176 (2.2)
Serious TEAE Leading to Death	94 (2.3)	102 (2.5)	196 (2.4)
Study Drug-Related Serious TEAE Leading to Withdrawal of Study Drug[1,2]	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)

Abbreviations: ODIS = off drug in study; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.
1 Study drug-related TEAEs include those characterized as related, probably related, or possibly related.
2 Withdrawal of study drug excludes patients who were ODIS for 30 days or more and restarted study drug.
Source: Table 14.3.1.1.

② 이상사례

- 대부분의 이상사례는 경증에서 중등증이었고, 중증 이상사례는 시험군 19.7%(805/4,089), 위약군 20.0%(816/4,090)에서 보고되었음.
- 가장 빈번한 이상사례는 설사[시험군 9.0%(367/4,089), 위약군 11.1%(453/4,090)], 말초부종[시험군 6.5%(267/4,089), 위약군 5.0%(203/4,090)], 변비[시험군 5.4%(221/4,089), 위약군 3.6%(149/4,090)], 심방세동[시험군 5.3%(215/4,089), 위약군 3.9%(159/4,090)], 빈혈[시험군 4.7%(191/4,089), 위약군 5.8%(236/4,090)]가 보고됨
- 3% 이상에서 보고된 이상사례

Table 12-3: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring at an Incidence of ≥3% in Either Treatment Group, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Infections and infestations	1822 (44.6)	1774 (43.4)	3596 (44.0)
Nasopharyngitis	314 (7.7)	300 (7.3)	614 (7.5)
Upper respiratory tract infection	312 (7.6)	320 (7.8)	632 (7.7)
Bronchitis	306 (7.5)	300 (7.3)	606 (7.4)
Pneumonia	263 (6.4)	277 (6.8)	540 (6.6)
Influenza	263 (6.4)	271 (6.6)	534 (6.5)
Urinary tract infection	253 (6.2)	261 (6.4)	514 (6.3)
Sinusitis	169 (4.1)	166 (4.1)	335 (4.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1466 (35.9)	1406 (34.4)	2872 (35.1)
Back pain	335 (8.2)	309 (7.6)	644 (7.9)
Arthralgia	313 (7.7)	310 (7.6)	623 (7.6)
Osteoarthritis	241 (5.9)	218 (5.3)	459 (5.6)
Pain in extremity	235 (5.7)	241 (5.9)	476 (5.8)
Musculoskeletal pain	176 (4.3)	130 (3.2)	306 (3.7)
Myalgia	135 (3.3)	147 (3.6)	282 (3.4)
Muscle spasms	101 (2.5)	136 (3.3)	237 (2.9)
Gastrointestinal disorders	1350 (33.0)	1437 (35.1)	2787 (34.1)
Diarrhea	367 (9.0)	453 (11.1)	820 (10.0)
Constipation	221 (5.4)	149 (3.6)	370 (4.5)
Nausea	190 (4.6)	197 (4.8)	387 (4.7)
Gastroesophageal reflux disease	124 (3.0)	118 (2.9)	242 (3.0)
General disorders and administration site conditions	1030 (25.2)	979 (23.9)	2009 (24.6)
Chest pain	273 (6.7)	290 (7.1)	563 (6.9)
Edema peripheral	267 (6.5)	203 (5.0)	470 (5.7)
Fatigue	228 (5.6)	196 (4.8)	424 (5.2)
Non-cardiac chest pain	161 (3.9)	173 (4.2)	334 (4.1)
Nervous system disorders	1004 (24.6)	972 (23.8)	1976 (24.2)
Dizziness	235 (5.7)	246 (6.0)	481 (5.9)
Headache	171 (4.2)	180 (4.4)	351 (4.3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	989 (24.2)	946 (23.1)	1935 (23.7)
Dyspnea	254 (6.2)	240 (5.9)	494 (6.0)
Cough	241 (5.9)	241 (5.9)	482 (5.9)
Metabolism and nutrition disorders	953 (23.3)	877 (21.4)	1830 (22.4)
Gout	171 (4.2)	127 (3.1)	298 (3.6)
Diabetes mellitus	169 (4.1)	173 (4.2)	342 (4.2)
Type 2 diabetes mellitus	147 (3.6)	133 (3.3)	280 (3.4)
Cardiac disorders	910 (22.3)	855 (20.9)	1765 (21.6)
Atrial fibrillation	215 (5.3)	159 (3.9)	374 (4.6)
Angina pectoris	200 (4.9)	205 (5.0)	405 (5.0)
Injury, poisoning, and procedural complications	748 (18.3)	697 (17.0)	1445 (17.7)
Fall	149 (3.6)	138 (3.4)	287 (3.5)
Vascular disorders	709 (17.3)	717 (17.5)	1426 (17.4)
Hypertension	320 (7.8)	344 (8.4)	664 (8.1)
Eye disorders	478 (11.7)	429 (10.5)	907 (11.1)
Cataract	233 (5.7)	208 (5.1)	441 (5.4)
Psychiatric disorders	372 (9.1)	362 (8.9)	734 (9.0)
Insomnia	124 (3.0)	111 (2.7)	235 (2.9)
Blood and lymphatic system disorders	321 (7.9)	372 (9.1)	693 (8.5)
Anemia	191 (4.7)	236 (5.8)	427 (5.2)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. TEAEs are listed in descending order of AMR101 frequency. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.
1 All adverse events were coded using the MedDRA, Version 20.1.
Source: Table 14.3.1.4.1.

③ 약물이상반응

- 군간 차이가 0.5% 이상인 약물이상반응

Table 12-4: Study Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurring at an Incidence of ≥0.5% in Either Treatment Group, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Patients with at least 1 study drug-related TEAE	514 (12.6)	499 (12.2)	1013 (12.4)
Gastrointestinal disorders	302 (7.4)	305 (7.5)	607 (7.4)
Diarrhea	110 (2.7)	161 (3.9)	271 (3.3)
Eructation	35 (0.9)	12 (0.3)	47 (0.6)
Flatulence	34 (0.8)	34 (0.8)	68 (0.8)
Nausea	34 (0.8)	30 (0.7)	64 (0.8)
Dyspepsia	18 (0.4)	20 (0.5)	38 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	58 (1.4)	33 (0.8)	91 (1.1)
Arthralgia	23 (0.6)	10 (0.2)	33 (0.4)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. TEAEs are listed in descending order of AMR101 frequency. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.
Study drug-related TEAEs include those characterized as related, probably related, or possibly related.
1 All adverse events were coded using the MedDRA, Version 20.1.
Source: Table 14.3.1.4.3.

④ 특별관심 대상 이상사례

- 간장애, 글루코오즈 대사 이상, 출혈 관련 이상반응

Table 12-6: Overview of Pre-Specified Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	P-value[4]
Hepatic disorders[1]	221 (5.4)	201 (4.9)	0.3180
Bleeding-related disorders[2]	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
Gastrointestinal bleeding	127 (3.1)	116 (2.8)	0.4747
Central nervous system bleeding	20 (0.5)	12 (0.3)	0.1619
Other bleeding	376 (9.2)	312 (7.6)	0.0108
Abnormal glucose control[3]	621 (15.2)	630 (15.4)	0.8059

Abbreviations: AE = adverse event; excl = excluding; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term.
1 Hepatic disorders were identified by the Hepatic Disorder SMQ (MedDRA v20.0).
2 Bleeding-related disorders were identified by the SMQs of "Gastrointestinal haemorrhage," "Central Nervous System haemorrhages and cerebrovascular conditions," and "Haemorrhage terms (excl laboratory terms)."
3 Glucose control AEs were identified based on the risk of impaired glucose control as defined in the Investigator's Brochure.
4 The p-value was based on Fisher's exact test.
Source: Table 14.3.1.9.1.

- 출혈관련 이상반응은 시험군에서 위약군에 비하여 더 빈번하게 발생하였으나, 치명적인 이상사례의 발생률은 두 군에서 유사하였음

Table 12-7: Summary of Bleeding Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

Incidence of Bleeding AE	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	P-value[1]
Bleeding TEAEs	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
Serious bleeding TEAEs	111 (2.7)	85 (2.1)	0.0605

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. Percentages were based on the number of patients in the Safety population within each treatment group (N). All AEs were coded using the MedDRA, Version 20.1.
1 The p-value was based on Fisher's exact test.
Source: Table 14.3.2.2.7 and Table 14.3.2.2.8.

Table 12-8: Summary of Bleeding Events with Possible Fatal Association (Safety Population)

	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	P-value[1]
Any Bleeding with a Possible Fatal Association	23 (0.6)	34 (0.8)	0.18
Bleeding Likely Contributing to a Fatal Event	20 (0.5)	23 (0.6)	0.76
Bleeding Not Likely Contributing to a Fatal Event	3 (0.1)	11 (0.3)	0.06

Note: Identification of patients with a fatal event possibly associated with a bleeding event was conducted through exhaustive search of the clinical adverse events dataset and the Clinical Endpoint Committee (CEC) endpoint database, as well as through comprehensive Sponsor medical review of the relevant data/source documents.

1 The p-value was based on Fisher's exact test.

Source: Table 14.3.2.2.20.1.

- 미리 설정된 특별관심 대상 이상사례는 아니었으나 심방세동/조동에 대해 사후분석을 수행하였음. 심방세동/조동 발생률은 시험군에서 7.7%(315/4,089), 위약군에서 5.9%(243/4,090)로 시험군에서 더 높았으나, SAE로 보고된 심방세동/조동 발생률은 시험군 0.6%(23/4,089), 위약군 0.5%(22/4,090)로 두 군에서 유사하였음

Table 12-9: Summary of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter (ITT Population)

	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	P-value
Atrial fibrillation/flutter AEs[1]	315 (7.7)	243 (5.9)	0.0016
Serious atrial fibrillation/flutter AEs[2]	23 (0.6)	22 (0.5)	0.8827
Positively adjudicated atrial fibrillation/flutter requiring ≥24 hours hospitalization[3]	127 (3.1)	84 (2.1)	0.0037

Abbreviations: AE = adverse event; ITT = Intent-to-Treat; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: Percentages were based on the number of patients in the ITT population within each treatment group (N). All AEs were coded using the MedDRA, Version 20.1. Counts of atrial fibrillation/flutter AEs and counts of positively adjudicated atrial fibrillation/flutter events are mutually exclusive.

1 Includes atrial fibrillation/flutter AEs. The p-value was based on Fisher's exact test.

2 Includes a subset of atrial fibrillation/flutter AEs meeting seriousness criteria. The p-value was based on Fisher's exact test.

3 Includes positively adjudicated atrial fibrillation/flutter requiring ≥24 hours hospitalization clinical events by the Clinical Endpoint Committee. The p-value was based on stratified log-rank test.

Source: Table 14.3.2.2.6.

⑤ 빈번하게 보고된 이상반응의 하위그룹 분석

Table 12-10: Incidence of Most Common Classes (Top 6 Overall) of Treatment-Emergent Adverse Events by Subgroups, by Treatment Group (Safety Population)

		Class of TEAE, n (%)						
Treatment Group	Subgroup (N)	Patients with at least 1 TEAE	Infections and infestations	Musculo-skeletal and connective tissue disorders	GI disorders	General disorders and administration site conditions	Nervous system disorders	Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders
Race								
AMR101	White (N=3691)	3019 (81.8)	1670 (45.2)	1343 (36.4)	1235 (33.5)	929 (25.2)	911 (24.7)	894 (24.2)
	Non-white (N=398)	324 (81.4)	152 (38.2)	123 (30.9)	115 (28.9)	101 (25.4)	93 (23.4)	95 (23.9)
Placebo	White (N=3688)	3006 (81.5)	1624 (44.0)	1282 (34.8)	1307 (35.4)	891 (24.2)	891 (24.2)	863 (23.4)
	Non-white (N=401)	320 (79.8)	150 (37.4)	124 (30.9)	130 (32.4)	88 (21.9)	81 (20.2)	83 (20.7)
Sex								
AMR101	Male (N=2927)	2414 (82.5)	1254 (42.8)	1029 (35.2)	905 (30.9)	734 (25.1)	683 (23.3)	717 (24.5)
	Female (N=1162)	929 (79.9)	568 (48.9)	437 (37.6)	445 (38.3)	296 (25.5)	321 (27.6)	272 (23.4)
Placebo	Male (N=2895)	2359 (81.5)	1192 (41.2)	947 (32.7)	973 (33.6)	674 (23.3)	676 (23.4)	641 (22.1)
	Female (N=1195)	967 (80.9)	582 (48.7)	459 (38.4)	464 (38.8)	305 (25.5)	296 (24.8)	305 (25.5)
Age								
AMR101	<65 years (N=2232)	1725 (77.3)	883 (39.6)	700 (31.4)	622 (27.9)	483 (21.6)	453 (20.3)	422 (18.9)
	≥65 years (N=1857)	1618 (87.1)	939 (50.6)	766 (41.2)	728 (39.2)	547 (29.5)	551 (29.7)	567 (30.5)
Placebo	<65 years (N=2184)	1686 (77.2)	865 (39.6)	671 (30.7)	668 (30.6)	468 (21.4)	453 (20.7)	426 (19.5)
	≥65 years (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 to <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)
Placebo	<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 to <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)
Baseline Ezetimibe Use								
AMR101	Ezetimibe (N=262)	241 (92.0)	134 (51.1)	108 (41.2)	98 (37.4)	69 (26.3)	62 (23.7)	72 (27.5)
	No Ezetimibe (N=3827)	3102 (81.1)	1688 (44.1)	1358 (35.5)	1252 (32.7)	961 (25.1)	942 (24.6)	917 (24.0)
Placebo	Ezetimibe (N=262)	236 (90.1)	137 (52.3)	124 (47.3)	121 (46.2)	90 (34.4)	82 (31.3)	90 (34.4)
	No Ezetimibe (N=3828)	3090 (80.7)	1637 (42.8)	1282 (33.5)	1316 (34.4)	889 (23.2)	890 (23.2)	856 (22.4)
CV Risk Category								
AMR101	Risk Category 1 (N=2892)	2360 (81.6)	1210 (41.8)	972 (33.6)	905 (31.3)	732 (25.3)	676 (23.4)	676 (23.4)
	Risk Category 2 (N=1197)	983 (82.1)	612 (51.1)	494 (41.3)	445 (37.2)	298 (24.9)	328 (27.4)	313 (26.1)
Placebo	Risk Category 1 (N=2893)	2350 (81.2)	1193 (41.2)	936 (32.4)	968 (33.5)	713 (24.6)	634 (21.9)	659 (22.8)
	Risk Category 2 (N=1197)	976 (81.5)	581 (48.5)	470 (39.3)	469 (39.2)	266 (22.2)	338 (28.2)	287 (24.0)
Region								
AMR101	Westernized (N=2906)	2631 (90.5)	1573 (54.1)	1348 (46.4)	1201 (41.3)	936 (32.2)	871 (30.0)	898 (30.9)
	Eastern Europe (N=1053)	612 (58.1)	217 (20.6)	NA	125 (11.9)	NA	NA	NA
	Asia Pacific (N=130)	100 (76.9)	32 (24.6)	23 (17.7)	24 (18.5)	29 (22.3)	27 (20.8)	23 (17.7)
Placebo	Westernized (N=2905)	2619 (90.2)	1540 (53.0)	1287 (44.3)	1273 (43.8)	885 (30.5)	852 (29.3)	854 (29.4)
	Eastern Europe (N=1053)	614 (58.3)	205 (19.5)	NA	137 (13.0)	NA	NA	NA
	Asia Pacific (N=132)	93 (70.5)	29 (22.0)	24 (18.2)	27 (20.5)	27 (20.5)	20 (15.2)	18 (13.6)

Abbreviations: BMI = body mass index; CV = cardiovascular; GI = gastrointestinal; NA = not applicable (i.e., the incidences of TEAEs [preferred terms] for this class of TEAE are less than 3%); TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.

Source: Table 14.3.1.4.12, Table 14.3.1.4.11, Table 14.3.1.4.10, Table 14.3.1.4.13, Table 14.3.1.4.9, Table 14.3.1.4.8, and Table 14.3.1.4.7.

※ 대조군 반응 분석

- 위약군에서 나타난 생체표지자 증가는 일반적으로 혈액 기반 지질, 지질단백질, 염증 수치의 변동성이 스타틴으로 LDL-C가 안정화된 환자들의 임상시험에서 흔하게 나타남. 이런 환자들의 평균 LDL-C 변동성 범위는 약 23~29%이며, 변동성이 적은 LDL-C 수치를 갖는 환자들에 비해 상승된 TG 수치를 보이고 CHD 가족력 유병률이 더 높은 경향이 있음.
- REDUCE-IT 임상시험에서 단일 생체표지자 측정치와 결과 간 연관성에 대한 탐색 결과 타고난 생체표지자의 다양성이 존재하고, 간헐적이고 특이한 측정치들로는 정확성 결여가 있었음.
- REDUCE-IT 임상의 사후 분석으로 잠재적인 미네랄 오일 효과를 탐색하였음.
  · 1차 평가변수 발생률 비교: 통계에서 위약군에서 기존에 예상한 연간 사례 비율이 5.9%로 임상시험 시작 전에 도출(유사한 CV 위험군 환자, 스타틴 투여 등 임사시험과 유사한 임상시험에서 발생된 1차 평가변수 발생률)되었고, 실제 동 임상 위약에서 분석된 사례는 5.74%였음.
  · 이론적인 스타틴 흡수 장애 또는 생체표지자에 변화를 일으키는 유효성 변화, 설사 등을 비교: 개인 지질 및 염증 생체표지자가 증가했던 환자 vs 변화가 없거나 감소한 환자를 비교시 위약군 내 환자 사이에서 일차 또는 주요 이차 평가변수 비율에 뚜렷한 차이가 나타나지 않았음.

<베이스라인 대비 혈중 생체표지자 변화>

Table 11-13: Effects on Plasma Biomarkers from Baseline to Years 1 or 2 (ITT Population)

	AMR101 (N=4089) Median			Placebo (N=4090) Median			Median Between Group Difference at Year 1 or 2[4]		
Biomarker	Baseline	Year 1,2[4]	Change from Baseline	Baseline	Year 1,2[4]	Change from Baseline	Absolute Change from Baseline[1]	% Change from Baseline[1]	% Change P-value[2]
TG (mg/dL)	216.5	175.0	-39.0	216.0	221.0	4.5	-44.5	-19.7	<0.0001
non-HDL-C (mg/dL)	118.0	113.0	-4.0	118.5	130.0	12.0	-15.5	-13.1	<0.0001
LDL-C (mg/dL)[3]	74.0	77.0	2.0	76.0	84.0	7.0	-5.0	-6.6	<0.0001
LDL-C (Hopkins) (mg/dL)	85.8	85.3	-1.1	86.7	95.8	9.3	-9.6	-11.4	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	40.0	39.0	-1.0	40.0	42.0	1.5	-2.5	-6.3	<0.0001
apo B (mg/dL)[4]	82.0	80.0	-2.0	83.0	89.0	6.0	-8.0	-9.7	<0.0001
hsCRP (mg/L)[4]	2.2	1.8	-0.2	2.2	2.8	0.5	-0.9	-39.9	<0.0001
Log hsCRP (mg/L)[4]	0.8	0.6	-0.1	0.8	1.0	0.3	-0.4	-22.5	<0.0001
EPA (µg/mL)	26.1	144.0	112.6	26.1	23.3	-2.9	114.9	385.8	<0.0001

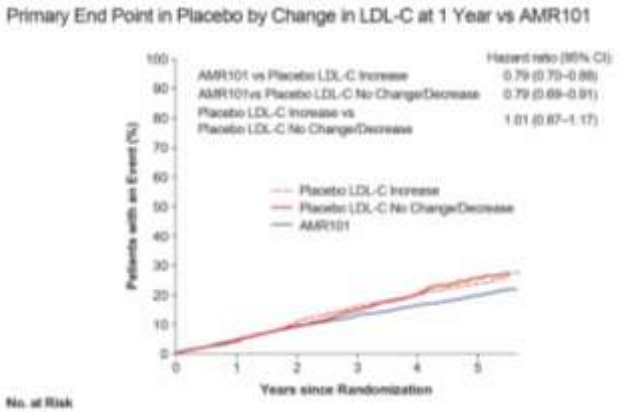
Abbreviations: apo B = apolipoprotein B; EPA = eicosapentaenoic acid; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; ITT = Intent-to-Treat; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides.

1 Based on Hodges-Lehmann estimation.
2 P-value from Wilcoxon rank-sum test.
3 Derived as defined in Section 9.7.1.13.4.
4 Apo B, hsCRP, and log hsCRP were measured at Year 2; all other biomarkers presented were measured at Year 1.
5 "Log" denotes natural log.

Source: Tables 14.2.11.1.1, 14.2.11.2.1, 14.2.11.3.1, 14.2.11.5.1, 14.2.11.6.1, 14.2.11.7.1, 14.2.11.8.1, 14.2.11.14.1, and 14.2.11.16.1.

① LDL-C: 위약군에서 LDL-C가 증가된 환자군과 증가되지 않거나 감소한 환자군 사이의 1차 평가변수 발생률은 유사했고, 주요 2차 평가변수의 발생률은 LDL-C가 증가한 환자군에서 조금 감소했으나, 바세파와의 발생 위험도 차이도 전체군과 유사하게 바세파에 유익하였음.

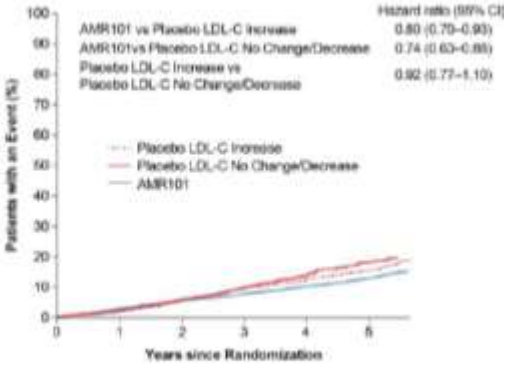
Figure 11-12: Kaplan-Meier Curve of Time to the Primary Endpoint from Date of Randomization for AMR101 vs Placebo by an LDL-C Increase or No Change/A Decrease at 1 Year in the Placebo Group (ITT Population)



No. at Risk						
Placebo LDL-C Increase	2361	2261	2039	1720	1476	866
Placebo LDL-C No Change/Decrease	1258	1209	1088	932	750	434
AMR101	4089	3787	3431	2951	2503	1430

Abbreviations: CI = confidence interval, ITT = Intent-to-Treat, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, vs = versus
Source: Figure 14.2.1.27

Figure 11-13: Kaplan-Meier Curve of Time to the Key Secondary Endpoint from Dat Randomization for AMR101 vs Placebo by LDL-C Increase or No Change/A Decrease at 1 Year in the Placebo Group (ITT Population)

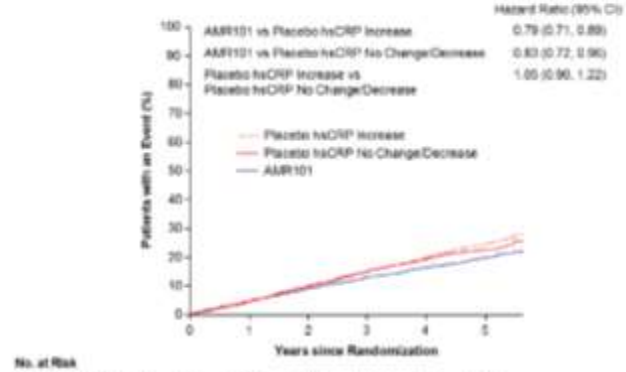


No. at Risk						
Placebo LDL-C Increase	2361	2319	2147	1844	1598	933
Placebo LDL-C No Change/Decrease	1258	1234	1133	983	806	475
AMR101	4089	3861	3565	3115	2681	1562

Abbreviations: CI = confidence interval, ITT = Intent-to-Treat, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, vs = versus
Source: Figure 14.2.2.28

② hsCRP: 위약군에서 hsCRP가 증가된 환자군과 증가되지 않은 군에 대해 1차 및 주요 2차 평가변수 발생률을 비교 시, 군간 발생 위험도 차이는 유사하였고, 바세파와의 발생 위험도 차이도 전체군과 유사하게 바세파에 유익하였음.

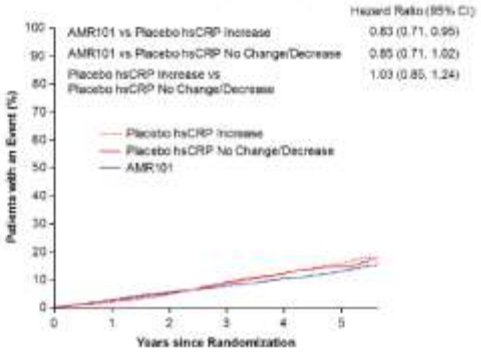
Figure 11-14: Kaplan-Meier Curve of Time to the Primary Endpoint from Date of Randomization for AMR101 vs Placebo by hsCRP Increase or No Change/A Decrease at 2 Years in the Placebo Group (ITT Population)



No. at Risk						
Placebo hsCRP Increase	2093	2006	1900	1638	1372	811
Placebo hsCRP No Change/Decrease	1136	1087	1025	879	750	428
AMR101	4089	3787	3431	2951	2503	1430

Abbreviations: CI = confidence interval, hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein, ITT = Intent-to-Treat, vs = versus
Source: Figure 14.2.1.33

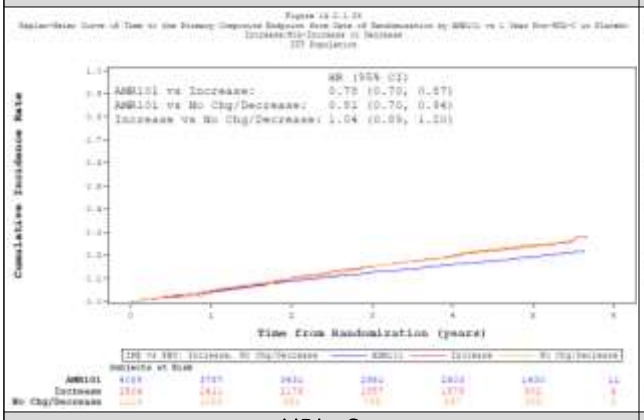
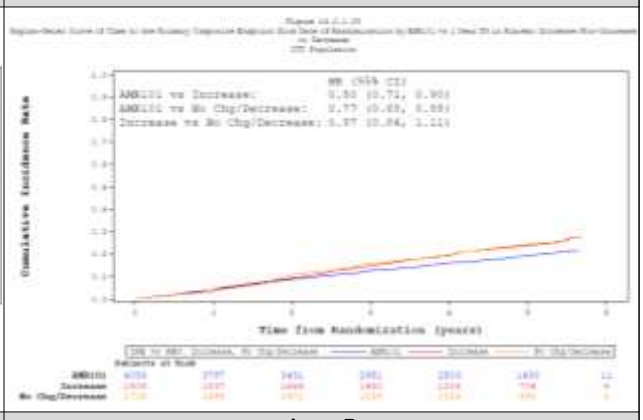
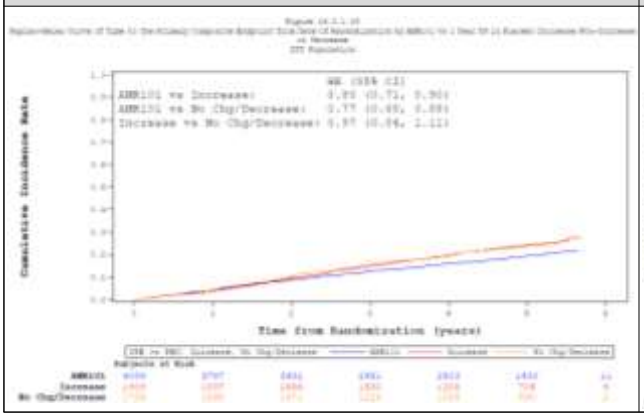
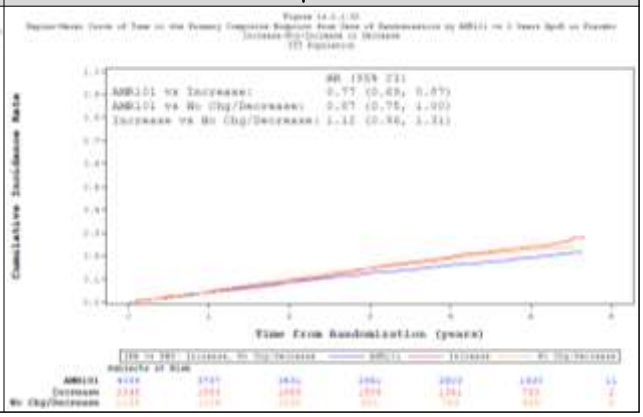
Figure 11-15: Kaplan-Meier Curve of Time to the Key Secondary Endpoint from Date of Randomization for AMR101 vs Placebo by hsCRP Increase or No Change/A Decrease at 2 Years in the Placebo Group (ITT Population)



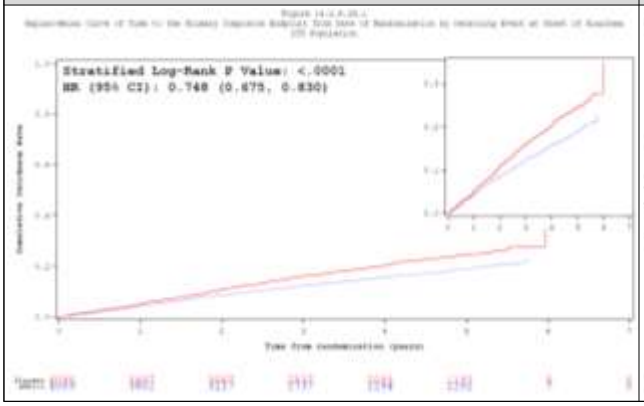
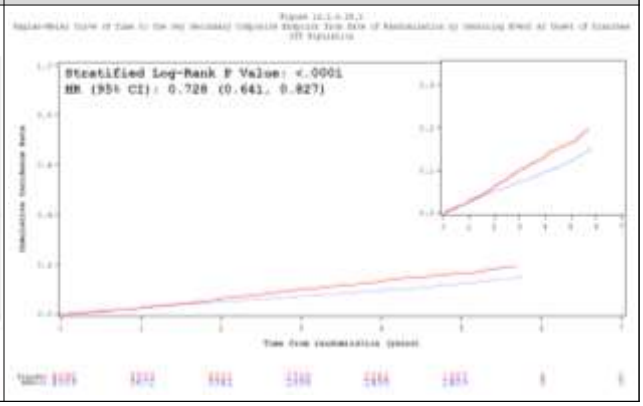
No. at Risk						
Placebo hsCRP Increase	2093	2058	1995	1742	1489	895
Placebo hsCRP No Change/Decrease	1136	1111	1081	936	811	482
AMR101	4089	3861	3565	3115	2681	1562

Abbreviations: CI = confidence interval, hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein, ITT = Intent-to-Treat, vs = versus
Source: Figure 14.2.2.33

③ 그 외 지질변수

non-HDL-C	TG
	
HDL-C	**Apo B**
	

④ 설사 환자를 설사발생일에 중도탈락 시킨 후, 일차 및 주요 이차 평가변수를 위약 대비 바세파 비교 시, ITT 모집단의 결과와 유사함

일차 평가변수	주요 이차 평가변수
	

※ 재접수 시 추가 제출한 답변서

- 바세파 개발 프로그램에 사용하기에 적합한 위약으로 의약품 등급의 경질 미네랄 오일이 선택되었음. 이유는 경질 미네랄 오일이 바세파의 색상 및 농도와 잘 일치하기 때문임. 문헌 검토, 전임상 및 임상 데이터에 따르면 경질 미네랄 오일은 광범위하게 흡수되지 않으며 약물의 흡수 또는 활성과 상호 작용하는 것으로 알려져 있지 않음. 미네랄 오일은 소아 집단에 대한 광범위한 사용을 포함하여 100년 이상 고용량(일반적으로 하루 15~30g)의 완화제로 사용되어 왔음. 미네랄 오일의 안전성은 일반적으로 부작용이 제한적임.

- REDUCE-IT은 심혈관 결과 연구로서 계층적 1차 및 2차 평가변수 분석이 CV 사건에 집중되었고, 바이오마커는 제3의 탐색적 및 사후 분석을 지원하기 위해 측정간의 긴 시간 간격을 두고 단일 측정치로 수집되었음.
  - 위약군에서 관찰된 5-MACE 5.74% 발생률은 사전 연구에 근거한 가정에서 예상한 대로였음. 이는 유사한 스타틴 치료 환자 모집단 및 종료점을 사용한 CV 결과 연구를 기반으로 하였음.
  - 1차 및 주요 2차 사건 발생률은 REDUCE-IT의 수행 및 판독 전반에 걸쳐 발표된 추가 CV 결과와 일치함.
  - LDL-C의 약간의 증가를 포함한 REDUCE-IT 위약군에서 관찰된 바이오마커 변화는 더 긴 치료 기간에 걸쳐 다른 유사한 현대 스타틴 치료 집단에서 관찰된 증가와 유사하며 이는 다양한 이유에 기인할 수 있음. 중요한 것은, 이러한 적당한 바이오마커 변화의 예측 특성은 REDUCE-IT 대상자에서 스타틴 치료 LDL-C 수치 또는 항고혈압제 치료 혈압과 같은 조절된 바이오마커를 사용하여 잘 치료된 환자의 경우 악화되거나 상실되는 것으로 보임.

- 미네랄 오일이 바이오마커와 혈압에 가상적으로 직간접적인 영향을 미치는 것으로 가정하고, 위약군의 약간의 변화가 REDUCE-IT의 잘 치료된 환자 집단에서 예후적 유의성을 갖는 것으로 간주된다면, REDUCE-IT Vascepa 대 위약군에서 관찰된 바이오마커 및 혈압 변화의 전체 영향은 CV 결과에 대한 작은 가상적 영향으로 해석될 것으로 예상되며, 이는 1차 평가변수(5-point MACE)에 0.2~2.3% 영향을 주고 주요 2차 평가변수(3점 MACE)에 0.3~3.0% 영향을 미침. 따라서 MACE의 치료 차이를 가상의 미네랄 오일 효과에 맞게 조정하면 Vascepa를 사용한 경우 여전히 5-point MACE가 22.5~24.6% 감소하고, 3-point MACE가 23.5~26.2% 감소하게 됨.

⇒ 그러므로, REDUCE-IT 위약군 내에서 관찰된 바이오마커 변화의 규모는 REDUCE-IT에서 관찰된 전반적인 위험 감소를 설명할 수 없으며, 5-point MACE가 24.8% 감소하고 3-point MACE가 26.5% 감소했다는 연구 결론은 실질적으로 바뀌지 않음.

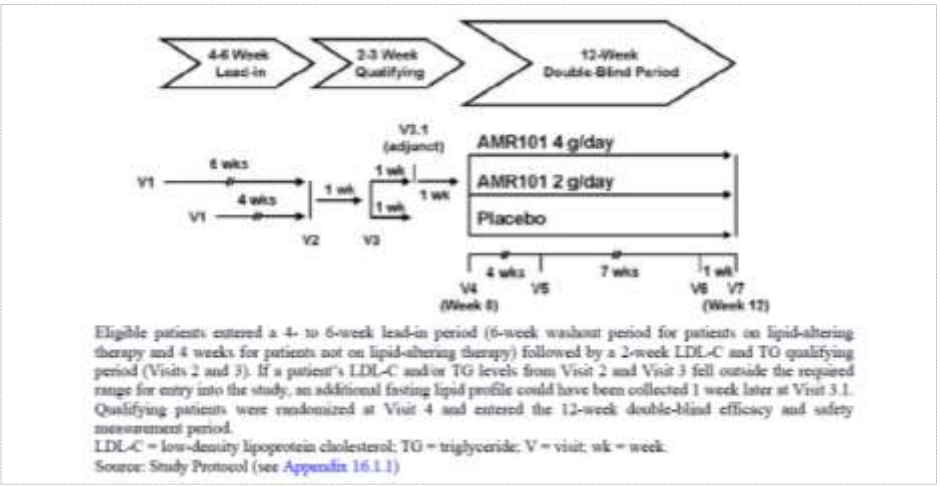
6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.3.1. [AMR-01-01-0017] ANCHOR Study

: A Phase 3, Multi-Center, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, 12-Week Study to Evaluate the effect of Two doses of AMR101 on fasting serum Triglyceride levels in patients with persistent high tirglyceride levels(≥200 mg/dL and <500 mg/dL) despite Statin therapy.

- 시험목적: 스타틴으로 LDL-C는 조절되나, 공복 TG 수치(≥200, <500 mg/dL)가 높은 고위험 CVD 환자에서 위약 대비 바세파 2g/day 및 4g/day의 효과 평가
- 시험대상자: 만 18세 이상이고 스타틴을 4주 이상 안정적으로 사용하고 있는 고위험 CVD 환자
- 시험설계: 다기관, 위약대조, 무작위배정, 이중눈가림, 제3상 시험
  - 스크리닝 및 휴약기(4주~6주) → LDL-C 및 TG 적합성 기간(2~3주) → 치료기(12주)
  - 시험군4g: 시험군 2g: 위약군 = 1:1:1 (층화요인: 스타틴 종류, 당뇨 여부, 성별)
  - 위약(미네랄 오일) 또는 바세파 2 또는 4 g/day를 BID(아침, 저녁 식간 또는 식후 투여), 시험 전반

에 걸쳐 TLC 진행



Eligible patients entered a 4- to 6-week lead-in period (6-week washout period for patients on lipid-altering therapy and 4 weeks for patients not on lipid-altering therapy) followed by a 2-week LDL-C and TG qualifying period (Visits 2 and 3). If a patient's LDL-C and/or TG levels from Visit 2 and Visit 3 fell outside the required range for entry into the study, an additional fasting lipid profile could have been collected 1 week later at Visit 3.1. Qualifying patients were randomized at Visit 4 and entered the 12-week double-blind efficacy and safety measurement period.
LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; V = visit; wk = week.
Source: Study Protocol (see Appendix 16.1.1)

- 주요 선정기준: visit 2(week -2), visit 3(week -1)

① CVD 고위험 환자: NCEP ATP III 가이드라인에서 정의된 임상적으로 CHD가 있거나 CHD 위험 요인(10-year risk ≥20%)이 있는 환자
- 관상동맥질환 병력: 심근경색, 불안정 또는 안정 협심증, 관상동맥 시술, 임상적으로 유의한 심근허혈증 증거
- 관상동맥질환 위험요인:
  · 비관상동맥경화성질환의 임상증상: 말초동맥질환, 복부 대동맥 동맥류, 경동맥 질환(일과성 허혈 발작 또는 경동맥으로 인한 뇌졸중, 또는 >50%의 경동맥 협착)
  · 당뇨병(제1형 또는 제2형)

② 안정적 용량의 스타틴 요법(w/ or w/o 에제티미브). 스타틴 요법에 따른 층화
- 스타틴: 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴
- Visit 2(Week-2) 전 4주 이상 안정적 용량으로 투여받아야 함.
- LDL-C level: visit 2와 3 평균 > 40 mg/dL, ≤ 115 mg/dL
- 치료기 동안 동일한 스타틴 및 용량 유지

③ 공복 TG level: visit 2와 3 평균 ≥ 185mg/dL and 적어도 1개 값이 ≥ 200 mg/dL, visit 2와 3 평균 < 500 mg/dL

- 주요 제외기준

① Visit 1에서 BMI > 45kg/m2
② Visit 1(screening)과 2(week -2) 사이의 체중변화 >3kg
③ Visit 2 ~ 무작위배정 전 평균 non-HDL-C < 100 mg/dL
④ Visit 1 HbA1c >9.5%
⑤ 임상시험에 영향을 줄수 있는 지질조절약제, 보충제, 식품
- niacin > 200mg/day, fibrates
- 오메가-3 또는 오메가-3를 함유한 식이보충제
- 담즙산 결합수지, PCSK9 억제제

- 주요 평가변수

- 일차 평가변수: 베이스라인 대비 12주차(11주차와 12주차의 평균값) TG 변화율
- 이차 평가변수: 베이스라인 대비 12주차 지질변수(LDL-C, non-HDL-C, VLDL-C, Lp-PLA2, ApoB) 변화율

- 통계적 방법

- 표본크기: TG 측정치 SD(45%) 및 유의성 $p<0.05$, 바세파4g의 위약 대비 TG % 차이(15%)를 감지하

는 검정력(≥90.6%)으로 예상한 치료군당 환자 194명, 시험약과 위약간 LDL-C % 차이(1.7%), SD (15%), 6% 허용 한계 이내에 바세파4g과 위약간의 LDL-C 비열등성(단측, p<0.025)을 입증하는 검정력(80%)를 예상했을 때, 중도탈락률(10%) 포함 총 678명(군당 216명).

- 가설에 대한 순차적 검정: TG 감소에 대한 위약 대비 바세파 4g/day 우월성 → 위약 대비 2g/day 우월성 검증
- 유효성 평가변수에 대해 각 변수가 정규 분포인 경우, 치료, 성별, 스타틴 유형, DM 유무를 인자로 하고, 각 변수의 베이스라인 수치를 공변량으로 하는 ANCOVA model을 사용하여 베이스라인 12주차 변화율을 분석함. 각 변수에 대해 통계적 모델링 가정이 조사되었고, 정규성에서 유의한 이탈이 관찰된 경우, ANCOVA 모델 대신 대안적인 비모수적 분석을 실시하는 것으로 사전 계획되었음. 각 평가변수들이 정규성 이탈이 관찰됨에 따라 비모수적 분석이 실시되었음. 일차평가변수는 사전 정의된 방법에 따라, 사전 지정된 유의수준에서 바세파 4g/day가 위약 대비 TG 감소 효과가 우월함을 입증하였고, 이를 통해 알파를 유지하고 순차적 검정 절차를 사용하여 위약과 바세파 2g/day의 비교를 일차 평가변수로 검정하였음.

- 환자분포

Table 4. Patient Disposition During the Screening Period – All Enrolled Patients

Category	Total n (%)
Screened	2309
Randomized	702
Screen failures (discontinued prior to randomization)	1607
Primary reason for pre-randomization discontinuation	
Did not satisfy inclusion/exclusion criteria	1461 (90.9)
Withdrawal of consent	102 (6.3)
Lost to follow-up	18 (1.1)
Adverse event	6 (0.4)
Protocol violation	2 (0.1)
Other	18 (1.1)

The total number of patients who discontinued prior to randomization was used as the denominator for all percentages.
Source: Post-text Table 14.1.1

Table 5. Patient Disposition During the Double-Blind Treatment Period – Randomized Population

Category	Placebo (N = 233) n (%)	AMR101 2 g daily (N = 236) n (%)	AMR101 4 g daily (N = 233) n (%)	Total (N = 702) n (%)
Randomized	233 (100.0)	236 (100.0)	233 (100.0)	702 (100.0)
Without valid Week 11/Week 12 TG [1]	15 (6.4)	12 (5.1)	11 (4.7)	38 (5.4)
Completed 4 weeks in double-blind period [2]	231 (99.1)	234 (99.2)	231 (99.1)	696 (99.1)
Completed the study	217 (93.1)	225 (95.3)	221 (94.8)	663 (94.4)
Early termination from the study	16 (6.9)	11 (4.7)	12 (5.2)	39 (5.6)
Adverse event	7 (3.0)	8 (3.4)	5 (2.1)	20 (2.8)
Withdrawal of consent	6 (2.6)	2 (0.8)	4 (1.7)	12 (1.7)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)
Triglycerides >800 mg/dL	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Investigator judgment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Death	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Other	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)
ITT population	227 (97.4)	234 (99.2)	226 (97.0)	687 (97.9)
Per-protocol population	205 (88.0)	219 (92.8)	215 (92.3)	639 (91.0)
Safety population	233 (100.0)	236 (100.0)	233 (100.0)	702 (100.0)

See Section 9.7.1.1 for a definition of the analyses populations.
1. A patient with Week 11/Week 12 TG values was defined as a patient with valid values at Week 11, Week 12, or both time points. A TG measurement without a recorded fasting status or with a recorded non-fasting status was considered to be invalid. In addition, TG measurements taken >1 week after the last dose of study drug were also considered to be invalid.
2. Includes patients who completed Visit 5 (Week 4) of the study.

ITT = intent-to-treat; TG = triglyceride.
Sources: Post-text Tables 14.1.2 and 14.1.3

- 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

Table 6. Summary of Demographic and Baseline Characteristics – Randomized Population

Characteristic	Placebo (N = 233)	AMR101 2 g daily (N = 234)	AMR101 4 g daily (N = 233)	Total (N = 702)
Age (years)				
n	233	236	233	702
Mean (SD)	61.2 (10.05)	61.8 (9.42)	61.1 (10.03)	61.4 (9.83)
Min – max	36 – 88	31 – 84	31 – 85	31 – 88
Age group (n, %)				
<65 years	146 (62.7)	141 (59.7)	142 (60.9)	429 (61.1)
≥65 years	87 (37.3)	95 (40.3)	91 (39.1)	273 (38.9)
Gender (n, %)				
Male	145 (62.2)	144 (61.0)	142 (60.9)	431 (61.4)
Female	88 (37.8)	92 (39.0)	91 (39.1)	271 (38.6)
Race (n, %)				
White	224 (96.1)	226 (95.8)	226 (97.0)	676 (96.3)
Black or African American	4 (1.7)	6 (2.5)	2 (0.9)	12 (1.7)
Asian	3 (1.3)	2 (0.8)	3 (1.3)	8 (1.1)
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Other	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (0.6)
Ethnicity (n, %)				
Not Hispanic or Latino	203 (87.1)	210 (89.0)	206 (88.4)	619 (88.2)
Hispanic or Latino	30 (12.9)	26 (11.0)	27 (11.6)	83 (11.8)
Weight [1] (kg)				
n	233	236	233	702
Mean (SD)	97.0 (18.14)	95.5 (18.29)	94.5 (18.30)	95.7 (18.58)
Min – max	58 – 145	55 – 142	54 – 153	54 – 153
Body mass index [1] (kg/m²)				
n	233	236	233	702
Mean (SD)	33.0 (5.04)	32.9 (4.98)	32.7 (4.99)	32.9 (5.00)
Min – max	24 – 45	23 – 45	21 – 46	21 – 46
Presence of diabetes (n, %)				
Present diabetes	171 (73.4)	172 (72.9)	171 (73.4)	514 (73.2)
Past or no diabetes	62 (26.6)	64 (27.1)	62 (26.6)	188 (26.8)
Type of statin (n, %)				
Simvastatin	133 (57.1)	136 (57.6)	134 (57.5)	403 (57.4)
Rosuvastatin	55 (23.6)	57 (24.2)	55 (23.6)	167 (23.8)
Atorvastatin	45 (19.3)	43 (18.2)	44 (18.9)	132 (18.8)

1. Baseline was defined as the Visit 4 (Week 0) visit. If missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.
2. Defined as simvastatin 5-10 mg.
3. Defined as rosuvastatin 5-10 mg, atorvastatin 10-20 mg, simvastatin 20-40 mg, or simvastatin 10-20 mg + ezetimibe 5-10 mg.
4. Defined as rosuvastatin 20-40 mg, atorvastatin 40-80 mg, simvastatin 80 mg, or simvastatin 40-80 mg + ezetimibe 5-10 mg.
5. Baseline was defined as the average of Visit 4 (Week 0) and the preceding lipid qualifying visit (either Visit 3 [Week -1] or if it occurred, Visit 3.1) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.

Table 6. Summary of Demographic and Baseline Characteristics – Randomized Population (Continued)

Characteristic	Placebo (N = 233)	AMR101 2 g daily (N = 236)	AMR101 4 g daily (N = 233)	Total (N = 702)
Statin potency regimen (n, %)				
Lower [2]	15 (6.4)	17 (7.2)	16 (6.9)	48 (6.8)
Medium [3]	144 (61.8)	148 (62.7)	148 (63.5)	440 (62.7)
Higher [4]	74 (31.8)	71 (30.1)	69 (29.6)	214 (30.5)
TG [5] (mg/dL)				
n	233	236	233	702
Mean (SD)	270.6 (75.02)	270.2 (72.12)	283.1 (82.88)	274.6 (76.85)
Median	257.5	254.5	267.5	259.0
Min – max	140 – 553	152 – 503	157 – 782	140 – 782
Baseline TG category (n, %)				
<185 mg/dL	16 (6.9)	17 (7.2)	14 (6.0)	47 (6.7)
≥185 mg/dL	217 (93.1)	219 (92.8)	219 (94.0)	655 (93.3)
Baseline TG category (n, %)				
<Median	118 (50.6)	125 (53.0)	107 (45.9)	350 (49.9)
≥Median	115 (49.4)	111 (47.0)	126 (54.1)	352 (50.1)
LDL-C [1] (mg/dL)				
n	232	235	232	699
Mean (SD)	84.6 (19.12)	85.6 (18.76)	85.0 (21.97)	85.0 (19.97)
Median	84.0	83.0	82.0	83.0
Non-HDL-C [1] (mg/dL)				
n	233	236	233	702
Mean (SD)	130.8 (24.40)	131.8 (24.74)	132.2 (25.76)	131.6 (24.94)
Median	128.0	128.0	128.0	128.0
VLDL-C [1] (mg/dL)				
n	232	235	232	699
Mean (SD)	46.3 (17.33)	46.2 (18.50)	47.2 (19.00)	46.5 (18.27)
Median	42.0	43.0	44.5	43.0
Lp-PLA$_2$ [1] (ng/mL)				
n	218	226	219	663
Mean (SD)	193.8 (52.99)	194.0 (44.22)	188.9 (46.40)	192.2 (47.93)
Median	187.0	190.0	180.0	185.0
Apo B [1] (mg/dL)				
n	233	236	232	701
Mean (SD)	92.8 (16.25)	94.1 (16.46)	94.4 (17.17)	93.8 (16.68)
Median	92.0	95.0	93.0	92.0

1. Baseline was defined as the Visit 4 (Week 0) visit. If missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.
2. Defined as simvastatin 5-10 mg.
3. Defined as rosuvastatin 5-10 mg, atorvastatin 10-20 mg, simvastatin 20-40 mg, or simvastatin 10-20 mg + ezetimibe 5-10 mg.
4. Defined as rosuvastatin 20-40 mg, atorvastatin 40-80 mg, simvastatin 80 mg, or simvastatin 40-80 mg + ezetimibe 5-10 mg.
5. Baseline was defined as the average of Visit 4 (Week 0) and the preceding lipid qualifying visit (either Visit 3 [Week -1] or if it occurred, Visit 3.1) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.

- 병력

Table 7. Summary of Diabetes and Cardiovascular Disease – Intent-to-Treat Population

Category	Placebo (N = 227) n (%)	AMR101 2 g daily (N = 234) n (%)	AMR101 4 g daily (N = 226) n (%)	Total (N = 687) n (%)
Patients with history of diabetes and CVD	52 (22.9)	49 (20.9)	42 (18.6)	143 (20.8)
Patients with history of diabetes and no CVD	113 (49.8)	122 (52.1)	123 (54.4)	358 (52.1)
Patients with no history of diabetes	62 (27.3)	63 (26.9)	61 (27.0)	186 (27.1)

Patients with a history of any of the following are considered to have CVD: myocardial infarction, unstable angina, stable angina, angioplasty, bypass surgery, clinically significant myocardial ischemia, peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, transient ischemic attack, stroke of carotid origin, or obstruction of carotid artery (>50%).
CVD = cardiovascular disease.
Source: Post-text Table 14.1.10

- 복약순응도: 위약 94.6%, 바세파 2g/day 96.0%, 바세파 4g/day 95.7%

- 결과

1) 일차 평가변수:

- 베이스라인 대비 12주차 위약과의 TG 변화율은 바세파 4g/day은 위약 대비 21.5% 감소($p<0.0001$), 바세파 2g/day은 위약 대비 10.1% 감소($p=0.0005$)하였고, 모두 통계적으로 유의함.

Table 13. Percent Change in Fasting TG (mg/dL) From Baseline to Week 12 Endpoint – Intent-to-Treat Population

Treatment	n [1]	Baseline [2] Median (IQR)	Week 12 Endpoint [3] Median (IQR)	Percent Change From Baseline	
				Median (IQR)	(Q1 , Q3)
Placebo	227	259.0 (81.0)	269.5 (149.5)	5.9 (44.9)	(-13.5 , 31.3)
AMR101 2 g daily	234	254.0 (92.5)	244.3 (117.0)	-5.6 (34.5)	(-21.1 , 13.4)
AMR101 4 g daily	226	264.8 (93.0)	220.8 (92.0)	-17.5 (31.0)	(-30.5 , 0.5)

Treatment Comparison	Difference (Tmt 1 – Tmt 2)		
	Estimated Median	95% CI	P-value
AMR101 4 g daily (Tmt 1) vs. placebo (Tmt 2)	-21.5	(-26.7 , -16.2)	<0.0001
AMR101 2 g daily (Tmt 1) vs. placebo (Tmt 2)	-10.1	(-15.7 , -4.5)	0.0005

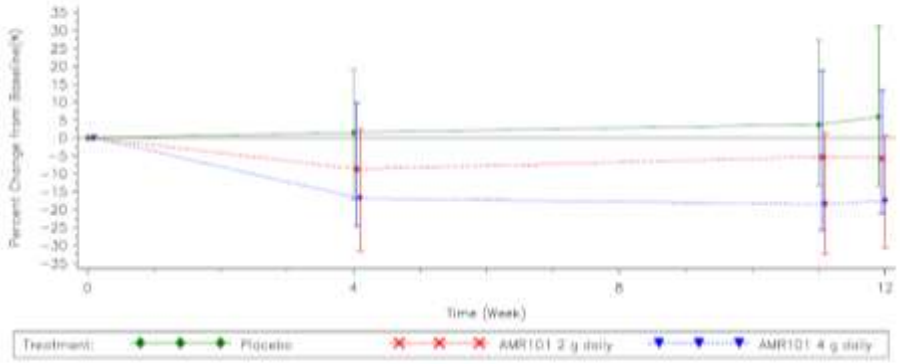
The median differences between the treatment groups and 95% CIs were estimated with the Hodges-Lehmann method. P-value is from the Wilcoxon rank-sum test.
A step-down testing procedure was followed using the fixed order: AMR101 4 g daily and then 2 g daily. The hypothesis for AMR101 2 g daily compared with placebo was tested only if the null hypothesis for AMR101 4 g daily compared with placebo was rejected. That is, the 2 g dose of AMR101 was only tested when the 4 g dose was shown to have a greater TG reduction effect compared to placebo.

1. Only patients with non-missing baseline and Week 12 endpoint values were included.
2. Baseline was defined as the average of Visit 4 (Week 0) and the preceding lipid qualifying visit (either Visit 3 [Week -1] or if it occurred, Visit 3.1) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.
3. The Week 12 endpoint was defined as the average of Visit 6 (Week 11) and Visit 7 (Week 12) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid post-baseline measurement during the double-blind treatment period was used as the endpoint measurement.

CI = confidence interval; IQR = interquartile range; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; TG = triglyceride; Tmt = treatment.
Source: Post-text Table 14.2.1

- 치료기 동안 바세파 치료군 모두에서 투여 후 약 4주차에 TG가 최대로 감소되었고, 그 효과는 최대 12주까지 유지되었음.

Figure 4. Median (IQR) Percent Change in Fasting TG From Baseline to Week 12 Endpoint During the Double-Blind Treatment Period – Intent-to-Treat Population



Vertical lines represent interquartile range.
Week 0 represents baseline. Baseline was defined as the average of Visit 4 (Week 0) and the preceding lipid qualifying visit (either Visit 3 [Week -1] or if it occurred, Visit 3.1) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value. The Week 12 endpoint was defined as the average of Visit 6 (Week 11) and Visit 7 (Week 12) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid post-baseline measurement during the double-blind treatment period was used as the endpoint measurement.
Source: Post-text Figure 14.2.2

2) 이차 및 탐색적 평가변수

- 위약 대비 바세파4g/day에서 유의한 감소가 관찰된 변수: LDL-C, non-HDL-C, VLDL-C, Lp-PLA2, ApoB, TC, HDL-C, VLDL-TG, ApoB/ApoA-I
- 위약 대비 바세파2g/day에서 유의한 감소가 관찰된 변수: non-HDL-C, VLDL-C, Lp-PLA2, ApoB, TC, VLDL-TG

표. 베이스라인 중앙값과 베이스라인 대비 12주차 지질 지표 변화율(ITT)

지질 지표	위약 (N=227)		바세파 2g/day (N=234)		바세파 4g/day (N=226)		2g vs 위약		4g vs 위약	
	BL	% 변화율	BL	% 변화율	BL	% 변화율	Median	p-value	Median	p-value
LDL-C (mg/dL)	84.0	8.8	82.0	2.4	82.0	1.5	-3.6	0.0867	-6.2	0.0067
non-HDL-C (mg/dL)	128.0	9.8	128.0	2.4	128.0	-5.0	-5.5	0.0140	-13.6	0.0001
VLDL-C (mg/dL)	42.0	15.0	43.0	1.6	44.0	-12.1	-10.5	0.0093	-24.4	<0.0001
Lp-PLA2 (ng/mL)	184.0	6.7	190.0	-1.8	180.0	-12.8	-8.0	<0.0001	-19.0	<0.0001
ApoB (mg/dL)	91.0	7.1	91.0	1.6	93.0	-2.2	-3.8	0.0170	-9.3	<0.0001
TC (mg/dL)	168.0	9.1	169.0	2.1	167.0	-3.2	-4.8	0.0019	-12.0	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	39.0	4.8	38.0	0.0	37.0	-1.0	-2.2	0.1265	-4.5	0.0013
VLDL-TG (mg/dL)	183.0	8.9	185.0	-2.1	190.0	-19.2	-11.3	0.0049	-26.5	<0.0001
ApoB/ApoA-I (mg/dL)	140.0	3.6	140.0	2.0	140.0	-2.9	-1.7	0.0943	-6.9	<0.0001

- 그 외 기타 염증성 변수(hsCRP, ICAM-1, IL-6, PAI-1) 중, 4g/day의 hsCRP만 유의하게 감소됨

3) 하위분석

표. 베이스라인 대비 12주차 TG 변화율 (ITT)

		위약		바세파 2g/day		바세파 4g/day		2g vs 위약		4g vs 위약	
		BL	% 변화율	BL	% 변화율	BL	% 변화율	Median	p-value	Median	p-value
연령	<65	261.5	8.9	257.5	-3.4	269.8	-14.9	-10.6	0.0138	-21.4	<0.0001
	≥65	246.0	0.2	250.0	-8.6	259.0	-22.5	-9.8	0.0096	-21.7	<0.0001
성별	남	259.5	6.3	257.0	-8.9	264.0	-21.4	-14.3	<0.0001	-21.4	<0.0001
	여	257.5	4.5	250.5	0.4	266.5	-19.8	-3.3	0.5118	-21.5	<0.0001
스타틴 종류	Ato	247.0	7.8	235.0	-0.5	281.5	-28.4	-2.4	0.6642	-28.4	<0.0001
	Simva	262.0	6.0	256.5	-8.8	262.0	-14.7	-14.3	0.0004	-18.8	<0.0001
	Rosu	258.3	-0.6	258.0	-5.7	250.8	-20.5	-5.7	0.2512	-23.4	<0.0001
스타틴 강도	Low	315.0	19.4	256.0	-18.8	267.8	0.5	-13.8	0.6784	-13.1	0.5467
	Medium	257.3	4.6	253.8	-5.3	269.0	-15.8	-8.7	0.0139	-20.1	<0.0001
	Higher	257.5	6.5	256.5	-5.8	254.5	-20.2	-11.7	0.0200	-26.0	<0.0001
당뇨	Yes	259.0	6.2	253.5	-1.5	262.0	-18.7	-9.8	0.0074	-23.2	<0.0001
	No	258.8	4.3	256.5	-12.1	271.5	-15.0	-10.8	0.0261	-16.8	0.0005
TG 중앙값	<258.5	219.5	7.2	220.0	-1.5	218.8	-12.8	-8.0	0.0386	-17.3	<0.0001
	≥258.5	300.3	2.4	320.5	-12.8	311.3	-21.8	-12.8	0.0038	-24.5	<0.0001
TG Tertile[a]	1st	203.8	7.9	205.8	0.7	207.8	-10.9	-4.1	0.3694	-14.4	0.0020
	2nd	257.8	3.3	257.0	-13.0	261.5	-19.3	-9.9	0.0324	-17.9	<0.0001
	3rd	340.5	5.2	348.5	-8.7	346.5	-21.8	-16.9	0.0043	-31.1	<0.0001

a 1st tertile ≤230.5 mg/dL; 2nd tertile 230.5 ~ <289.5 mg/dL; 3rd tertile ≥289.5 mg/dL

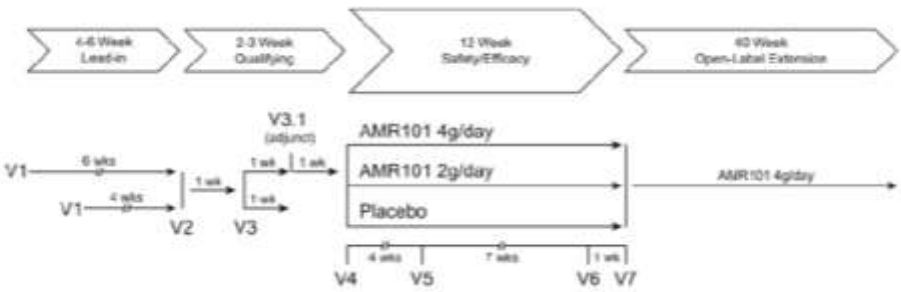
표. 베이스라인 대비 12주차 LDL-C 변화율 (ITT)

		위약		바세파 2g/day		바세파 4g/day		2g vs 위약		4g vs 위약	
		BL	% 변화율	BL	% 변화율	BL	% 변화율	Median	p-value	Median	p-value
스타틴 종류	Ato	85.0	6.8	82.0	4.9	78.5	9.0	1.1	0.8477	2.5	0.6188
	Simva	83.0	8.6	85.0	1.8	82.0	1.5	-4.8	0.0844	-5.4	0.0539
	Rosu	81.0	10.5	78.0	4.3	85.0	-3.8	-4.2	0.3482	-14.8	0.0033
스타틴 강도	Low	101.5	-4.4	91.0	0.9	78.5	12.4	7.1	0.4450	12.4	0.0483
	Medium	83.0	9.9	82.0	2.4	85.0	-2.2	-5.9	0.0231	-10.0	0.0006
	Higher	83.0	8.3	83.0	3.1	79.0	5.4	-1.7	0.6410	-2.9	0.4910
당뇨	Yes	84.0	8.8	82.0	2.2	81.0	2.0	-3.8	0.1482	-6.3	0.0227
	No	85.5	8.5	83.0	2.6	83.0	1.4	-3.1	0.3161	-5.3	0.1402
TG 중앙값	<258.5	85.0	9.2	84.0	2.6	83.0	-2.8	-5.6	0.0370	-11.3	0.0002
	≥258.5	83.0	6.9	81.0	-1.4	81.0	4.1	-1.4	0.6838	-0.8	0.8280
TG Tertile[a]	1st	85.5	9.2	84.5	3.1	82.5	-3.9	-5.7	0.0889	-3.9	0.0007
	2nd	86.5	7.3	82.0	3.1	81.5	2.1	-2.6	0.4097	-5.8	0.1345
	3rd	80.0	9.2	81.0	1.7	82.0	4.8	-2.0	0.6672	0.0	0.9970
a 1st tertile ≤230.5 mg/dL; 2nd tertile 230.5 ~ <289.5 mg/dL; 3rd tertile ≥289.5 mg/dL											

6.5.4.2. [AMR-01-01-0016] MARINE Study

: A Phase 3, Multi-Center, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, 12-Week Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safetey of AMR101 in Patients with fasting Triglyceride levels ≥500 mg/dL and ≤2000 mg/dL).

- 시험목적: 공복 TG 수치가 ≥500, ≤2000 mg/dL인 환자를 대상으로 위약 대비 바세파 2g/day 및 4g/day의 유효성 및 안전성을 평가하기 위함(공개 연장 시험 포함)
- 시험대상자: 만 18세 이상이고 중증 고중성지방혈증 환자
- 시험설계: 다기관, 위약대조, 무작위배정, 이중눈가림, 제3상 시험
  - 스크리닝 및 휴약기(4주~6주) → LDL-C 및 TG 적합성 기간(2~3주) → 치료기(12주) → 공개연장 시험(40주)
  - 시험군4g: 시험군 2g: 위약군 = 1:1:1 (층화요인: 베이스라인 TG level, 스타틴 유무, 성별)
  - 위약(미네랄 오일) 또는 바세파 2 또는 4 g/day를 BID(아침, 저녁 식간 또는 식후 투여) → 공개연장시험에서는 모두 4 g/day BID, 시험 전반에 걸쳐 TLC 진행



Eligible patients entered a 4- to 6-week lead-in period (6-week washout period for patients on lipid-altering therapy and 4 weeks for patients not on lipid-altering therapy) followed by a 2-week TG qualifying period (Visits 2 and 3). If TG levels were not within the required range for study entry, an additional TG measurement could have been taken (Visit 3.1). Qualifying patients were randomized at Visit 4 and entered the 12-week double-blind efficacy and safety measurement period.
TG = triglyceride; V = visit; wk = week.
Source: Study Protocol (see Appendix 16.1.1)

- 주요 선정기준: visit 2(week -2), visit 3(week -1)

① 공복 TG level (visit 2와 3 평균): ≥ 185mg/dL, ≤ 2000 mg/dL,
② Visit 1에서 지질조절 요법
- 스타틴 요법(w/ or w/o 에제티미브) 중인 환자: 스크리닝 시점에 안정적으로 중단될 수 있는지 여부를 조사자가 판단하고, 계속 유지시에는 TG 베이스라인 적정화 기간 전 4주 이상 안정적인 용량으로 복용하고 있는 환자
- 비스타틴 지질 조절 약제(니아신 200mg QD, 피브레이트, 어유, 오메가-3 지방산 함유 제품, 허브 제품, 잠재적으로 지질조절 효과가 있는 식이 보충제): 스크리닝 시점에 모두 안정적으로 중단되어야 함.

- 주요 제외기준

① 급성 또는 만성 췌장염 병력 환자
② 스크리닝 이전 6개월 이내 뇌졸중, MI, 생명을 위협하는 부정맥 도는 관상동맥 재형성 과거력이 있는 환자
③ BMI > 45 kg/m2
④ Visit 1 HbA1c >9.5%
⑤ 임상시험에 영향을 줄수 있는 지질조절약제, 보충제, 식품
- niacin > 200mg/day, fibrates
- 오메가-3 또는 오메가-3를 함유한 식이보충제
- 담즙산 결합수지, PCSK9 억제제

- 주요 평가변수

- 일차 평가변수: 베이스라인 대비 12주차(11주차와 12주차의 평균값) TG 변화율
- 이차 평가변수: 베이스라인 대비 12주차 지질변수(VLDL-C, Lp-PLA2, ApoB) 변화율

- 통계적 방법
- 표본크기: TG 측정치 SD(45%) 및 유의성 $p<0.01$, 바세파4g의 위약 대비 TG % 차이(30%)를 감지하는 검정력($\geq$90%)으로 예상한 치료군당 환자 69명, 중도탈락률(15%) 포함 총 240명(군당 80명). 이중눈가림 치료기를 완료한 환자만 공개 연장기에 참여 가능.
- 일차 유효성 평가분석은 치료, 성별, 무작위배정 시 스타틴 요법 유무를 인자로 하고, 베이스라인 TG 수치를 공변량으로 하는 ANCOVA model을 사용하여 실시함. 통계적 모델링 가정이 조사되었고, 정규성에서 유의한 이탈이 관찰되어 대안적인 비모수적 분석을 실시함.
- 임상시험계획서 순응 모집단을 바탕으로 일차 평가변수의 추가 분석을 실시하여 조기 탈락 및/또는 주요 임상시험계획서 이탈로 인한 영향을 조사하였음.
- 이차 평가변수 분석에서는 치료, 성별, 베이스라인 TG 범주($\leq$750 or >750 mg/dL), 무작위 배정시 스타틴 요법을 인자로 하고, 검정된 매개변수의 베이스라인 값을 공변량으로 하는 ANCOVA 모델을 사용하였음. 탐색적 변수 분석에서는 치료를 인자로 하고, 검정된 매개변수의 베이스라인 값을 공변량으로 하는 ANCOVA 모델을 사용하였고, 다중 비교 조정은 사용하지 않았음. 이차 및 탐색적 변수 분석에 대한 통계적 모델링 가정을 조사시 정규성에 유의한 이탈이 관찰되어 비모수적 분석을 실시하였음. 치료군들은 각 변수 내에서 1종 오류율을 통제하기 위해 하향단계적 절차(위약 대비 4g/day 우월성 입증된 증례에서만 위약 대비 2g/day 비교)를 사용하여 비교되었음.

- 환자분포

Table 4. Patient Disposition During the Screening Period – All Enrolled Patients

Category	Total n (%)
Screened	610
Randomized	229
Screen failures (discontinued prior to randomization)	381
Primary reason for pre-randomization discontinuation	
Did not satisfy inclusion/exclusion criteria	333 (87.4)
Withdrawal of consent	32 (8.4)
Lost to follow-up	5 (1.3)
Adverse event	3 (0.8)
Protocol violation	1 (0.3)
Other	7 (1.8)

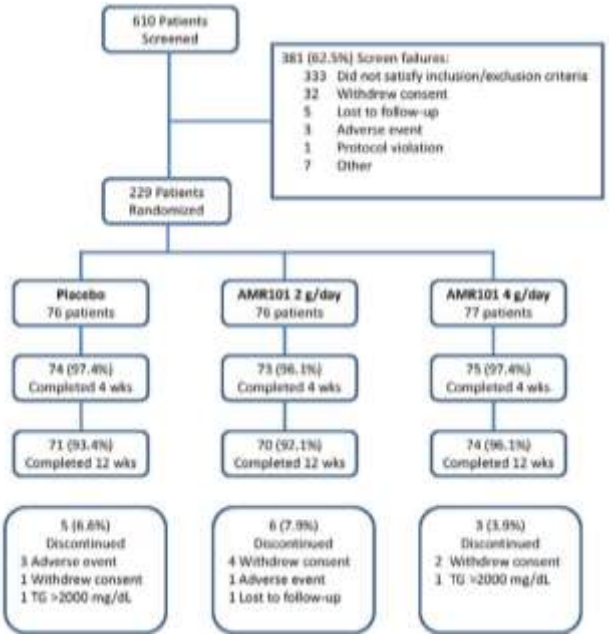
The total number of patients who discontinued prior to randomization was used as the denominator for all percentages.
Source: Post-text Table 14.1.1

Table 5. Patient Disposition During the Double-Blind Treatment Period – Randomized Population

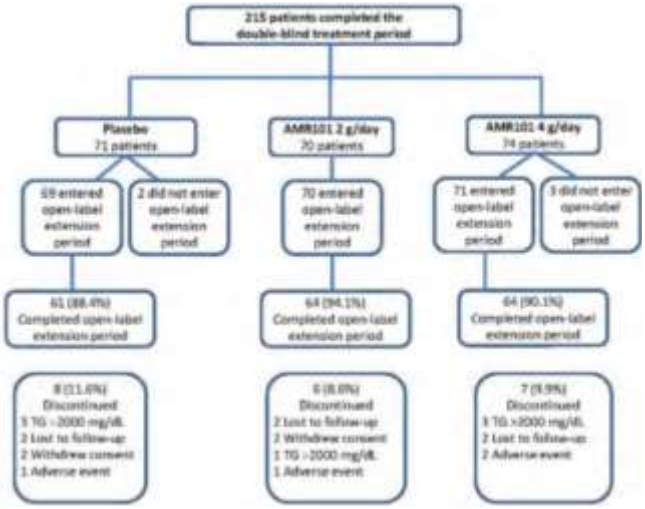
Category	Placebo (N = 76) n (%)	AMR101 2 g daily (N = 76) n (%)	AMR101 4 g daily (N = 77) n (%)	Total (N = 229) n (%)
Randomized	76 (100.0)	76 (100.0)	77 (100.0)	229 (100.0)
Without valid Week 11/Week 12 TG [1]	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	5 (2.2)
Completed 4 weeks in double-blind period [2]	74 (97.4)	73 (96.1)	75 (97.4)	222 (96.9)
Completed 12-week double-blind period	71 (93.4)	70 (92.1)	74 (96.1)	215 (93.9)
Early termination from double-blind period	5 (6.6)	6 (7.9)	3 (3.9)	14 (6.1)
Withdrawal of consent	1 (1.3)	4 (5.3)	2 (2.6)	7 (3.1)
Adverse event	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.7)
Triglycerides >2000 mg/dL	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.9)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
Randomized population	76 (100.0)	76 (100.0)	77 (100.0)	229 (100.0)
ITT population	75 (98.7)	73 (96.1)	76 (98.7)	224 (97.8)
Per-protocol population	71 (93.4)	67 (88.2)	71 (92.2)	209 (91.3)
Safety population	76 (100.0)	76 (100.0)	77 (100.0)	229 (100.0)

See Section 9.7.1.1 for a definition of the analysis populations.
1. A patient with Week 11/Week 12 TG values was defined as a patient with valid values at Week 11, Week 12, or both time points. A TG measurement without a recorded fasting status or with a recorded non-fasting status was considered to be invalid. In addition, TG measurements taken >1 week after the last dose of study drug were also considered to be invalid.
2. Includes patient who completed Visit 5 (Week 4) of the study.
ITT = intent-to-treat; TG = triglyceride.

<12 주 치료기>



<40주 공개연장>



- 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

Table 6. Summary of Demographic and Baseline Characteristics – Randomized Population

Characteristic	Placebo (N = 76)	AMR101 2 g daily (N = 76)	AMR101 4 g daily (N = 77)	Total (N = 229)
Age (years)				
n	76	76	77	229
Mean (SD)	53.4 (8.34)	53.4 (9.34)	51.9 (10.27)	52.9 (9.34)
Min – max	35 – 72	30 – 70	27 – 74	27 – 70
Age group (n, %)				
≤65 years	71 (93.4)	70 (92.1)	70 (90.9)	211 (92.1)
>65 years	5 (6.6)	6 (7.9)	7 (9.1)	18 (7.9)
Gender (n, %)				
Male	58 (76.3)	58 (76.3)	59 (76.6)	175 (76.4)
Female	18 (23.7)	18 (23.7)	18 (23.4)	54 (23.6)
Race (n, %)				
White	68 (89.5)	67 (88.2)	67 (87.0)	202 (88.2)
Black or African American	0 (0.0)	3 (3.9)	2 (2.6)	5 (2.2)
Asian	5 (6.6)	4 (5.3)	7 (9.1)	16 (7.0)
Multiple	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
Other	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (1.3)
Ethnicity (n, %)				
Not Hispanic or Latino	73 (96.1)	72 (94.7)	76 (98.7)	221 (96.5)
Hispanic or Latino	3 (3.9)	4 (5.3)	1 (1.3)	8 (3.5)
Use of statins at randomization (n, %)				
Not currently treated with statin therapy	58 (76.3)	57 (75.0)	57 (74.0)	172 (75.1)
Currently treated with statin therapy	18 (23.7)	19 (25.0)	20 (26.0)	57 (24.9)
Presence of diabetes (n, %)				
Present diabetes	21 (27.6)	20 (26.3)	22 (28.6)	63 (27.5)
Past or no diabetes	55 (72.4)	56 (73.7)	55 (71.4)	166 (72.5)
TG [1] (mg/dL)				
n	76	76	77	229
Mean (SD)	813.4 (380.92)	741.4 (330.37)	792.6 (400.58)	782.5 (369.27)
Median	666.5	654.5	679.5	679.5
TG group (n, %)				
≤750 mg/dL	44 (57.9)	47 (61.8)	48 (62.3)	139 (60.7)
>750 mg/dL	32 (42.1)	29 (38.2)	29 (37.7)	90 (39.3)
VLDL-C [2] (mg/dL)				
n	76	76	77	229
Mean (SD)	144.1 (81.32)	128.8 (80.75)	149.7 (105.28)	140.9 (84.63)
Median	122.0	119.0	137.0	121.0

1. Baseline was defined as the average of Visit 4 (Week 0) and the preceding lipid qualifying visit (either Visit 3 [Week -1] or if it occurred, Visit 3.1) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.
2. Baseline was defined as the Visit 4 (Week 0) visit. If missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.

Apo B = apolipoprotein B; Lp-PLA_2 = lipoprotein-associated phospholipase A_2; Max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; TG = triglyceride; VLDL-C = very low-density lipoprotein cholesterol.
Sources: Post-text Tables 14.1.7 and 14.1.8

Table 6. Summary of Demographic and Baseline Characteristics – Randomized Population (Continued)

Characteristic	Placebo (N = 76)	AMR101 2 g daily (N = 76)	AMR101 4 g daily (N = 77)	Total (N = 229)
Lp-PLA_2 [2] (ng/mL)				
n	70	70	74	214
Mean (SD)	288.8 (115.37)	267.3 (113.05)	274.0 (102.50)	276.6 (110.14)
Median	253.0	235.0	248.5	246.0
Apo B [2] (mg/dL)				
n	76	76	77	229
Mean (SD)	120.4 (31.78)	121.0 (28.54)	123.1 (30.17)	121.5 (30.08)
Median	119.0	118.5	121.0	120.0
Weight [2] (kg)				
n	76	76	77	229
Mean (SD)	93.0 (16.92)	92.1 (15.57)	93.2 (18.27)	92.8 (16.89)
Min – max	61 – 157	59 – 144	61 – 160	59 – 160
Body mass index [2] (kg/m^2)				
n	76	76	77	229
Mean (SD)	31.0 (4.25)	30.8 (4.24)	30.4 (4.29)	30.8 (4.25)
Min – max	23 – 44	22 – 43	22 – 43	22 – 44

1. Baseline was defined as the average of Visit 4 (Week 0) and the preceding lipid qualifying visit (either Visit 3 [Week -1] or if it occurred, Visit 3.1) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.
2. Baseline was defined as the Visit 4 (Week 0) visit. If missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.

Apo B = apolipoprotein B; Lp-PLA_2 = lipoprotein-associated phospholipase A_2; Max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; TG = triglyceride; VLDL-C = very low-density lipoprotein cholesterol.
Sources: Post-text Tables 14.1.7 and 14.1.8

- 병력: CVD 고위험 환자(55.0%), T2DM(27.5%), 대사증후군(25.8%), 고혈압(61.6%), 현재 낮은 HDL-C(<40mg/dL)(67.7%) 등
- 복약순응도: 12주 치료기 위약 96.8%, 바세파 2g/day 95.4%, 바세파 4g/day 98.2%

- 결과

1) 일차 평가변수:

- 베이스라인 대비 12주차 위약과의 TG 변화율은 바세파 4g/day은 위약 대비 33.1% 감소(p<0.0001), 바세파 2g/day은 위약 대비 19.7% 감소(p=0.0051)하였고, 모두 통계적으로 유의함.

Table 8. Percent Change in Fasting TG (mg/dL) From Baseline to Week 12 Endpoint – Intent-to-Treat Population

Treatment	n [1]	Baseline [2] Median (IQR)	Week 12 Endpoint [3] Median (IQR)	Percent Change From Baseline	
				Median (IQR)	(Q1 , Q3)
Placebo	75	703.0 (426.5)	745.5 (886.5)	9.7 (61.6)	(-19.2 , 42.3)
AMR101 2 g daily	73	656.5 (303.5)	605.5 (415.0)	-7.0 (48.7)	(-30.1 , 18.6)
AMR101 4 g daily	76	679.5 (265.3)	502.0 (302.0)	-26.6 (41.2)	(-41.1 , 0.0)

Treatment Comparison	Difference (Tmt 1 – Tmt 2)		
	Estimated Median	95% CI 99% CI	p-value
AMR101 4 g daily (Tmt 1) vs. placebo (Tmt 2)	-33.1	(-46.6 , -21.5) (-50.3 , -17.2)	<0.0001
AMR101 2 g daily (Tmt 1) vs. placebo (Tmt 2)	-19.7	(-33.3 , -5.6) (-38.0 , -1.6)	0.0051

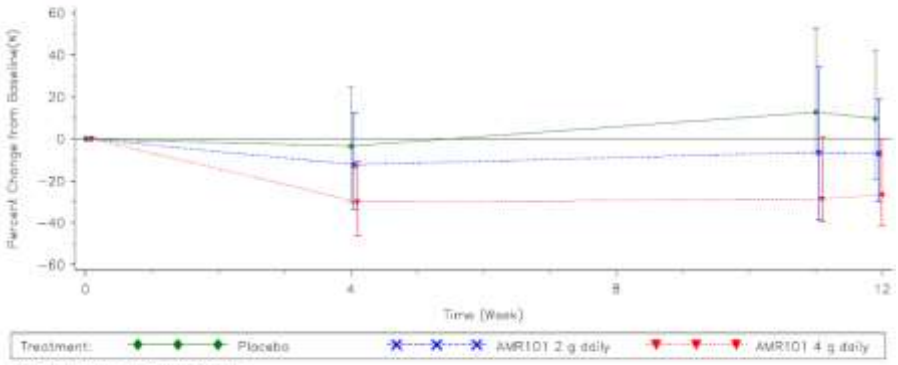
The median differences between the treatment groups and 95% CIs were estimated with the Hodges-Lehmann method. P-value is from the Wilcoxon rank-sum test.
A step-down testing procedure was followed using the fixed order: AMR101 4 g daily and then 2 g daily. The hypothesis for AMR101 2 g daily compared with placebo was tested only if the null hypothesis for AMR101 4 g daily compared with placebo was rejected. That is, the 2 g dose of AMR101 was only tested when the 4 g dose was shown to have a greater TG reduction effect compared to placebo.

1. Only patients with non-missing baseline and Week 12 endpoint values were included.
2. Baseline was defined as the average of Visit 4 (Week 0) and the preceding lipid qualifying visit (either Visit 3 [Week -1] or if it occurred, Visit 3.1) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value.
3. The Week 12 endpoint was defined as the average of Visit 6 (Week 11) and Visit 7 (Week 12) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid post-baseline measurement during the double-blind treatment period was used as the endpoint measurement.

CI = confidence interval; IQR = interquartile range; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; TG = triglyceride; Tmt = treatment.
Source: Post-text Table 14.2.1

- 치료기 동안 바세파 치료군 모두에서 투여 후 약 4주차에 TG가 최대로 감소되었고, 그 효과는 최대 12주까지 유지되었음.

Figure 6. Median Percent Change in Fasting TG From Baseline to Week 12 Endpoint During the Double-Blind Treatment Period – Intent-to-Treat Population



Vertical lines represent interquartile range.
Week 0 represents baseline. Baseline was defined as the average of Visit 4 (Week 0) and the preceding lipid qualifying visit (either Visit 3 [Week -1] or if it occurred, Visit 3.1) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid measurement prior to dosing with study drug was used as the baseline value. The Week 12 endpoint was defined as the average of Visit 6 (Week 11) and Visit 7 (Week 12) measurements. If the measurement at 1 visit was missing, the other visit was used. If the measurements at both visits were missing, the last valid post-baseline measurement during the double-blind treatment period was used as the endpoint measurement.

2) 이차 및 탐색적 평가변수

- 위약 대비 바세파 4g/day에서 유의하게 감소한 변수: VLDL-C, Lp-PL2, ApoB, TC, non-HDL-C, VLDL-TG, ApoB/ApoA-I ratio
- 위약 대비 바세파 2/day에서 유의하게 감소한 변수: VLDL-C, TC, non-HDL-C

표. 베이스라인 중앙값과 베이스라인 대비 12주차 지질 지표 변화율(ITT)

지질 지표	위약 (N=75)		바세파 2g/day (N=73)		바세파 4g/day (N=76)		2g vs 위약		4g vs 위약	
	BL	% 변화율	BL	% 변화율	BL	% 변화율	Median	p-value	Median	p-value
VLDL-C (mg/dL)	124.0	13.7	119.0	0.0	122.5	-19.5	-15.3	0.0384	-28.6	0.0005
Lp-PLA2 (ng/mL)	253.0	-2.4	235.0	-5.1	246.0	-17.1	-5.1	0.1529	-13.6	0.0006
ApoB (mg/dL)	118.0	4.3	117.5	2.1	121.0	-3.8	-2.6	0.2367	-8.5	0.0019
TC (mg/dL)	256.0	7.7	236.0	0.7	253.5	-7.3	-6.8	0.0148	-16.3	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	27.0	0.0	26.0	0.0	26.5	-3.5	1.5	0.5225	-3.6	0.2174
LDL-C (mg/dL)	86.0	-3.0	84.0	-2.5	90.5	-4.5	5.2	0.3022	-2.3	0.6768
non-HDL-C (mg/dL)	229.0	7.8	210.0	0.0	225.0	-7.7	-8.1	0.0182	-17.7	<0.0001
VLDL-TG (mg/dL)	543.0	7.8	488.0	-6.4	522.5	-25.2	-17.3	0.0733	-25.8	<0.0023
ApoB/ApoA-I (mg/dL)	132.4	1.9	138.8	0.1	134.7	-2.3	-1.7	0.2893	-4.2	0.0090

3) 하위분석

표. 베이스라인 대비 12주차 TG 변화율 (ITT)

		위약		바세파 2g/day		바세파 4g/day		2g vs 위약		4g vs 위약	
		BL	% 변화율	BL	% 변화율	BL	% 변화율	Median	p-value	Median	p-value
TG	≤750	564.5	2.2	568.0	-7.0	613.8	-26.6	-9.1	0.2816	-25.1	0.0016
	>750	1052	19.0	947.5	-7.3	902.0	-26.6	-32.9	0.0016	-45.4	0.0001
성별	남	740.0	17.9	654.5	-3.4	673.8	-26.5	-25.3	0.0021	-36.1	<0.0001
	여	550.3	-8.6	681.0	-10.4	732.5	-27.4	-4.8	0.8560	-22.7	0.0327
스타틴 여부	Yes	713.3	32.2	591.5	11.1	650.0	-29.5	-40.7	0.0276	-65.0	0.0001
	No	650.0	6.4	672.8	-10.2	679.5	-26.4	-16.4	0.0360	-25.8	0.0002
지역[a]	Western	770.0	6.4	654.5	-1.8	732.5	-27.2	-10.1	0.2201	-34.3	<0.0001
	non-	588.0	22.4	681.0	-20.7	655.0	-26.5	-30.3	0.0056	-30.7	0.0053
a Western(미국, 남아프리카, 네덜란드, 독일, 핀란드, 이탈리아), non-Western(러시아, 우크라이나, 인도)											

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 안전성 통합분석 보고서 제출

- 건강한 시험대상자 제1상 PK 2건
- 고중성지방혈증 환자 제3상 3건(REDUCE-IT, AHCHOR, MARINE)
- 중추신경계질환 환자 임상시험 8건(헌팅톤병 3건, 우울증 3건, 기억장애 1건, 정신분열증 1건)

임상시험 (번호)	대상환자	투여용량	대상자 수	투여기간
임상약리시험				
LA01.01.0009	건강한 성인	2g/day	24명	4주
AMR-01-01-0018	건강한 성인	2g/day 4g/day	36명 12명	28일

임상시험 (번호)	대상환자	투여용량	대상자 수	투여기간
CVD/고중성지방혈증 환자 임상시험				
AMR-01-01-0019 (REDUCE-IT)	스타틴 요법 중이고 고중성지방혈증이 있는 확립된 CVD 환자 or DM & CVD 위험요인이 있는 환자	4g/day, BID 위약(미네랄오일)	4089명 4090명	치료기간 중앙값 4.5년 4.2년 (안전성 모집단)
AMR-01-01-0017 (ANCHOR)	고중성지방혈증 & 스타틴요법 환자	2g/day, BID 4g/day, BID 위약(미네랄오일)	236명 233명 233명	12주
AMR-01-01-0016 (MARINE) (MARINE OLE)	중증 고중성지방혈증 환자	2g/day, BID 4g/day, BID 위약(미네랄오일) OLE: 4g/day, BID	76명 77명 76명	12주/ 40주 (OLE)
중추신경계 장애 환자 임상시험				
LA.01.01.0001 (DRF)	정신분열증환자	1g/day, BID 2g/day, BID 4g/day, BID 위약(미네랄오일)	32명 32명 27명 31명	12주
LA.01.01.0002 (DRF)	표준 항울제 내성이 있는 주요 우울장애 환자	1g/day, BID 2g/day, BID 4g/day, BID 위약(미네랄오일)	17명 18명 17명 18명	12주
LA.01.01.0006 (3상)	표준 항울제 내성이 있는 주요 우울장애 환자	1g/day, QD 위약(미네랄오일)	57명 58명	12개월/ 12개월(OLE)
LA.01.01.0005 (2상)	헌팅톤병 환자	2g/day, BID 위약(미네랄오일)	67명 68명	12개월/ 12개월(OLE)
LA.01.01.0008A (2상, pilot)	신규 또는 재발이 있는 우울 장애 환자	0.5g/day, BID 1g/day, BID 2g/day, BID 위약(미네랄오일)	19명 20명 18명 20명	12개월/ 12개월(OLE)
AN.01.01.0011 (3상)	경증~중등증 헌팅톤병 환자	2g/day, BID 위약(미네랄오일)	158명 158명	6개월/ 6개월(OLE)
AN.01.01.0012 (3상)	헌팅톤병 환자	2g/day, BID 위약(미네랄오일)	147명 143명	6개월/ 6개월(OLE)
AN.01.01.0014 (DRF)	연령 연관 기억 장애 환자(50~70세)	1g/day, BID 2g/day, BID 4g/day, BID 위약(미네랄오일)	23명 24명 24명 23명	6주

- 안전성 모집단/고중성지방혈증 환자 데이터 세트 결과

1) 시험약 노출:

- REDUCE-IT 임상: 참가자의 50% 이상이 4년이상 투여하였음.

표. REDUCE-IT 임상 시험약 노출량

Parameter Statistic	AMR101 (n=4089)	Placebo (n=4090)	Total (n=8179)
Total Number of Capsules Taken[1]			
n (patients)	3976	3980	7956
Mean (SD)	5366.2 (2404.25)	5146.6 (2450.40)	5256.3 (2429.77)
Median	6204.0	5852.5	6018.5
Q1, Q3	3514.5, 7309.5	3058.5, 7228.0	3246.0, 7274.0
Overall Treatment Duration (weeks)[2]			
n (patients)	4083	4077	8160
Mean (SD)	193.6 (91.10)	185.8 (92.87)	189.7 (92.07)
Median	230.6	216.0	226.1
Q1, Q3	122.3, 268.1	106.9, 265.9	114.1, 267.1

Average Number of Capsules per Patient per Day			
n (patients)	3976	3980	7956
Mean (SD)	3.9 (1.12)	4.0 (1.62)	3.9 (1.39)
Median	3.9	3.9	3.9
Q1, Q3	3.7, 4.0	3.7, 4.0	3.7, 4.0
Duration of treatment administration (n,%)			
0 - 12 weeks	166 (4.1%)	172 (4.2%)	338 (4.1%)
>12 - 24 weeks	112 (2.7%)	136 (3.3%)	248 (3.0%)
>24 - 36 weeks	73 (1.8%)	95 (2.3%)	168 (2.1%)
>36 - 48 weeks	87 (2.1%)	86 (2.1%)	173 (2.1%)
>48 - 60 weeks	118 (2.9%)	144 (3.5%)	262 (3.2%)
>60- 104 weeks (2 years)	297 (7.3%)	345 (8.4%)	642 (7.8%)
>104-208 weeks (4 years)	952 (23.3%)	977 (23.9%)	1929 (23.6%)
>208-312 weeks (6 years)	2270 (55.5%)	2117 (51.8%)	4387 (53.6%)
>312 weeks (6 years)	8 (0.2%)	5 (0.1%)	13 (0.2%)

Note: 백분율은 안전성 모집단(N)에서 각 치료군에 무작위 배정된 환자 수에 기반했다.
1 복용한 캡슐의 총 개수 = 제공된 캡슐의 총 개수 - 반환된 캡슐의 총 개수; 1캡슐= 1g
2 전체 치료 기간(주) = (마지막 투약 일자 - 최초 투약 일자+1) - 시험 도중 누적 휴약 기간/7일

- 고중성지방혈증 위약-대조 통합 데이터세트

표. 고중성지방혈증 위약-대조 통합 데이터 세트 시험약 노출량

	위약 N=309	바세파 통합 N=622	바세파 1일 용량	
			2g N=312	4g N=310
Overall Exposure(weeks)[2]				
Mean	81.6	82.1	82.0	82.2
Median	84.0	84.0	84.0	84.0
SD	13.9	13.2	12.6	13.8
Min, Max	3 98	1 100	1 100	1 98
Subject Years	69.0	139.8	70.0	69.8
Duration of treatment administration (n,%)				
1 - 28 days	8 (2.6)	16 (2.6)	7 (2.2)	9 (2.9)
29 - 42 days	7 (2.3)	5 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.6)
43 - 84 days	184 (59.5)	381 (61.3)	199 (63.8)	182 (58.7)
85 - 112 days	110 (35.6)	220 (35.4)	103 (33.0)	117 (37.7)

안전성 분석 세트에는 최소 1회 용량의 시험약을 투여받은 모든 등록된 환자가 포함된다.
전체 노출 = (마지막 용량의 일자 - 최초 용량의 일자)+1 ; Subject-Year = 노출 일수 합계/365.25
기간은 최대 노출에 기반한다;시험대상자는 범주 1에만 나타난다.

2) 전체 이상반응 발생률

- REDUCE-IT: 총 TEAE 발생률은 군간 유사함

표 . REDUCE-IT Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

	AMR101 (n=4089) n (%)	Placebo (n=4090) n (%)	Total (n=8179) n (%)
Patients with at least 1 TEAE, n (%)	3343 (81.8)	3326 (81.3)	6669 (81.5)
Severe TEAE	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
Study Drug-Related TEAE[1]	514 (12.6)	499 (12.2)	1013 (12.4)
Serious TEAE	1252 (30.6)	1254 (30.7)	2506 (30.6)
Study Drug-Related Serious TEAE[1]	8 (0.2)	5 (0.1)	13 (0.2)
TEAE Leading to Withdrawal of Study drug[2]	321 (7.9)	335 (8.2)	656 (8.0)
Study Drug-Related TEAE Leading to Withdrawal of Study drug[1,2]	139 (3.4)	164 (4.0)	303 (3.7)
Serious TEAE Leading to Withdrawal of Study drug[2]	88 (2.2)	88 (2.2)	176 (2.2)

Serious TEAE Leading to Death	94 (2.3)	102 (2.5)	196 (2.4)
Study Drug-Related Serious TEAE Leading to Withdrawal of Study drug[1,2]	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)

Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing stduy drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the safety population (N). Events that were positively adjundicatetd as clinical endpoints were not included.
1 Study drug-related TEAEs include those characterized as related, probably related, or possibly related.
2 Withdrawal of study drug excludes patients who were ODIS for 30 days or more and restarted study drug.

- 고중성지방혈증 위약-대조 통합 데이터세트: 위약 대비 바세파의 발생률이 낮음

표. 고중성지방혈증 위약-대조 통합 데이터 세트 TEAE 요약

	위약 N=309 n (%)	바세파 통합 N=622 n (%)	바세파 1일 용량	
			2g N=312 n (%)	4g N=310 n (%)
Patients with TEAE	151 (48.9)	285 (45.8)	142 (45.5)	143 (46.1)
Patients with Study Drug-Related TEAE	39 (12.6)	53 (8.5)	28 (9.0)	25 (8.1)
Patients with SAE	5 (1.6)	18 (2.9)	9 (2.9)	9 (2.9)
Patients with Study Drug-Related TEAE	0	0	0	0
Patients with TEAE Leatding to Discontinuation	10 (3.2)	14 (2.3)	9 (2.9)	5 (1.6)

SAE = serious adverse evetn.
Study-Drug related events include events determined by the investigator to be possobly, probaboly or definitely related to study drug.

3) 이상반응 요약(MedDRA ver.20.1)

가) 3% 이상 발생한 TEAE

(1) REUCE-IT

- 바세파 4g/day에서 가장 흔하게 발생된 이상사례는 설사(9.0% vs. 11.1%)로 위약에서도 가장 흔하게 발생된 이상사례였음.
- 바세파 4g/day에서 더 흔하게(≥0.5%) 발생된 이상사례
  : 요통(8.2% vs. 7.6%), 근골격 통증(4.3% vs. 3.2%), 변비(5.4% vs. 3.6%), 말초부종(6.5% vs. 5.0%), 피로(5.6% vs. 4.8%), 통풍(4.2% vs. 3.1%), 심방세동(5.3% vs. 3.9%), 백내장(5.7% vs. 5.1%)

Table 12-3: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring at an Incidence of ≥3% in Either Treatment Group, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Infections and infestations	1822 (44.6)	1774 (43.4)	3596 (44.0)
Nasopharyngitis	314 (7.7)	300 (7.3)	614 (7.5)
Upper respiratory tract infection	312 (7.6)	320 (7.8)	632 (7.7)
Bronchitis	306 (7.5)	300 (7.3)	606 (7.4)
Pneumonia	263 (6.4)	277 (6.8)	540 (6.6)
Influenza	263 (6.4)	271 (6.6)	534 (6.5)
Urinary tract infection	253 (6.2)	261 (6.4)	514 (6.3)
Sinusitis	169 (4.1)	166 (4.1)	335 (4.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1406 (35.9)	1406 (34.4)	2872 (35.1)
Back pain	335 (8.2)	309 (7.6)	644 (7.9)
Arthralgia	313 (7.7)	310 (7.6)	623 (7.6)
Osteoarthritis	241 (5.9)	218 (5.3)	459 (5.6)
Pain in extremity	235 (5.7)	241 (5.9)	476 (5.8)
Musculoskeletal pain	176 (4.3)	130 (3.2)	306 (3.7)
Myalgia	135 (3.3)	147 (3.6)	282 (3.4)
Muscle spasms	101 (2.5)	136 (3.3)	237 (2.9)
Gastrointestinal disorders	1350 (33.0)	1437 (35.1)	2787 (34.1)
Diarrhea	367 (9.0)	453 (11.1)	820 (10.0)
Constipation	221 (5.4)	149 (3.6)	370 (4.5)
Nausea	190 (4.6)	197 (4.8)	387 (4.7)
Gastroesophageal reflux disease	124 (3.0)	118 (2.9)	242 (3.0)
General disorders and administration site conditions	1030 (25.2)	970 (23.9)	2009 (24.6)
Chest pain	273 (6.7)	290 (7.1)	563 (6.9)
Edema peripheral	267 (6.5)	203 (5.0)	470 (5.7)
Fatigue	228 (5.6)	196 (4.8)	424 (5.2)
Non-cardiac chest pain	161 (3.9)	173 (4.2)	334 (4.1)
Nervous system disorders	1004 (24.6)	972 (23.8)	1976 (24.2)
Dizziness	235 (5.7)	246 (6.0)	481 (5.9)
Headache	171 (4.2)	180 (4.4)	351 (4.3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	989 (24.2)	946 (23.1)	1935 (23.7)
Dyspnea	254 (6.2)	240 (5.9)	494 (6.0)
Cough	241 (5.9)	241 (5.9)	482 (5.9)
Metabolism and nutrition disorders	953 (23.3)	877 (21.4)	1830 (22.4)
Gout	171 (4.2)	127 (3.1)	298 (3.6)
Diabetes mellitus	169 (4.1)	173 (4.2)	342 (4.2)
Type 2 diabetes mellitus	147 (3.6)	133 (3.3)	280 (3.4)
Cardiac disorders	910 (22.3)	855 (20.9)	1765 (21.6)
Atrial fibrillation	215 (5.3)	159 (3.9)	374 (4.6)
Angina pectoris	200 (4.9)	205 (5.0)	405 (5.0)
Injury, poisoning, and procedural complications	748 (18.3)	697 (17.0)	1445 (17.7)
Fall	149 (3.6)	138 (3.4)	287 (3.5)
Vascular disorders	709 (17.3)	717 (17.5)	1426 (17.4)
Hypertension	320 (7.8)	344 (8.4)	664 (8.1)
Eye disorders	478 (11.7)	429 (10.5)	907 (11.1)
Cataract	233 (5.7)	208 (5.1)	441 (5.4)
Psychiatric disorders	372 (9.1)	362 (8.9)	734 (9.0)
Insomnia	124 (3.0)	111 (2.7)	235 (2.9)
Blood and lymphatic system disorders	321 (7.9)	372 (9.1)	693 (8.5)
Anemia	191 (4.7)	236 (5.8)	427 (5.2)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. TEAEs are listed in descending order of AMR101 frequency. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.
1 All adverse events were coded using the MedDRA, Version 20.1

(2) 고중성지방혈증 위약-대조 통합세트: 3% 이상 발생하는 TEAE 중 가장 흔한 이상사례는 설사(3.7% vs. 5.5%), 오심(2.6% vs. 3.9%), 관절통(2.6% vs. 1.3%)이었음.

Table 13 Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in 3% or More Patients in any Treatment Group, Double-Blind Treatment Phase, Hypertriglyceridemia Placebo-Controlled Integrated Dataset (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=309 n (%)	Vascepa Pooled N=622 n (%)	Vascepa Daily Dose 2 g N=312 n (%)	 4 g N=310 n (%)
Any System Organ Class	151 (48.9)	285 (45.8)	142 (45.5)	143 (46.1)
Infection and Infestations	51 (16.5)	76 (12.2)	35 (11.2)	41 (13.2)
Urinary Tract Infection	12 (3.9)	14 (2.3)	4 (1.3)	10 (3.2)
Gastrointestinal Disorders	60 (19.4)	75 (12.1)	40 (12.8)	35 (11.3)
Diarrhoea	17 (5.5)	23 (3.7)	14 (4.5)	9 (2.9)
Nausea	12 (3.9)	16 (2.6)	10 (3.2)	6 (1.9)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	17 (5.5)	49 (7.9)	24 (7.7)	25 (8.1)
Arthralgia	4 (1.3)	16 (2.6)	11 (3.5)	5 (1.6)

AE = adverse events; SOC = system organ class
The Safety Analysis Set includes all enrolled patients who were administered at least one dose of study drug.
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE preferred term for that treatment.
A patient with multiple AE within a primary SOC is counted only once in the total row.
Source: ISS Summary Table ISS.SIT.6.1.1

나) 0.5% 이상 발생한 약물-관련 이상사례: 설사가 가장 흔하게 나타난 약물이상반응이었음.

- REDUCE-IT에서 바세파 4g/day에서 더 높게 발생된 약물이상반응: 트림(0.9% vs. 0.3%), 관절통(0.6% vs. 0.2%)
- 고중성지방혈증 위약-대조 통합세트에서 바세파 통합군에서 더 높게 발생된 약물이상반응: 설사(2.3% vs. 1.9%), 위식도 역류 질환(0.6% vs. 0.3%)
- 약물이상반응으로 설사는 REDUCE-IT에서 위약이 높았고(2.7% vs. 3.9%), 고중성지방혈증 통합 분석세트에서는 바세파가 높았음(2.3% vs. 1.9%).

<REDUCE-IT>

Table 12-4: Study Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events Occurring at an Incidence of ≥0.5% in Either Treatment Group, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Patients with at least 1 study drug-related TEAE	514 (12.6)	499 (12.2)	1013 (12.4)
Gastrointestinal disorders	302 (7.4)	305 (7.5)	607 (7.4)
Diarrhea	110 (2.7)	161 (3.9)	271 (3.3)
Eructation	35 (0.9)	12 (0.3)	47 (0.6)
Flatulence	34 (0.8)	34 (0.8)	68 (0.8)
Nausea	34 (0.8)	30 (0.7)	64 (0.8)
Dyspepsia	18 (0.4)	20 (0.5)	38 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	58 (1.4)	33 (0.8)	91 (1.1)
Arthralgia	23 (0.6)	10 (0.2)	33 (0.4)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. TEAEs are listed in descending order of AMR101 frequency. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.
Study drug-related TEAEs include those characterized as related, probably related, or possibly related.
1 All adverse events were coded using the MedDRA, Version 20.1.

<고중성지방혈증 통합 분석세트>

Table 15 Study Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events (≥0.5% in Any Group) by System Organ Class and Preferred Term; Double-Blind Treatment Phase, Hypertriglyceridemia Placebo-Controlled Integrated Dataset (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=309 n (%)	Vascepa Pooled N=622 n (%)	Vascepa Daily Dose 2 g N=312 n (%)	Vascepa Daily Dose 4 g N=310 n (%)
Any System Organ Class	39 (12.6)	53 (8.5)	28 (9.0)	25 (8.1)
Gastrointestinal Disorders	31 (10.0)	36 (5.8)	19 (6.1)	17 (5.5)
Diarrhoea	6 (1.9)	14 (2.3)	9 (2.9)	5 (1.6)
Nausea	9 (2.9)	6 (1.0)	5 (1.6)	1 (0.3)
Flatulence	3 (1.0)	6 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)
Eructation	7 (2.3)	4 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
Gastroesophageal Reflux Disease	1 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.0)
Abdominal Distension	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
Abdominal Pain Upper	3 (1.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Vomiting	2 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
Gastritis	2 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Abdominal Discomfort	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous System Disorders	2 (0.6)	6 (1.0)	2 (0.6)	4 (1.3)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	2 (0.6)	4 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)
Arthralgia	2 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
Metabolism And Nutrition Disorders	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
Investigations	1 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.6)
Blood And Lymphatic System Disorders	0 (0.0)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	3 (1.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Rash	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	2 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
General Disorders And Administration Site Conditions	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = adverse event; SOC = system organ class.
The Safety Analysis Set includes all enrolled patients who were administered at least one dose of study drug.
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE preferred term for that treatment.
A patient with multiple AE within a primary SOC is counted only once in the total row.
Source: Table 14.3.1.4.3[1]

다) 중대한 이상사례: 군간 발생율이 유사했음.

<REDUCE-IT>

Table 12-12: Serious Adverse Events Occurring at an Incidence of ≥0.5% in Either Treatment Group, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Patients with at least 1 serious TEAE	1252 (30.6)	1254 (30.7)	2506 (30.6)
Infections and infestations	332 (8.1)	309 (7.6)	641 (7.8)
Pneumonia	105 (2.6)	118 (2.9)	223 (2.7)
Cellulitis	36 (0.9)	28 (0.7)	64 (0.8)
Sepsis	25 (0.6)	31 (0.8)	56 (0.7)
Urinary tract infection	25 (0.6)	22 (0.5)	47 (0.6)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	222 (5.4)	208 (5.1)	430 (5.3)
Prostate cancer	26 (0.6)	26 (0.6)	52 (0.6)
Cardiac disorders	192 (4.7)	224 (5.5)	416 (5.1)
Angina pectoris	48 (1.2)	48 (1.2)	96 (1.2)
Angina unstable	41 (1.0)	53 (1.3)	94 (1.1)
Atrial fibrillation	21 (0.5)	17 (0.4)	38 (0.5)
Cardiac failure congestive	19 (0.5)	13 (0.3)	32 (0.4)
Gastrointestinal disorders	191 (4.7)	176 (4.3)	367 (4.5)
Gastrointestinal hemorrhage	26 (0.6)	20 (0.5)	46 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	188 (4.6)	165 (4.0)	353 (4.3)
Osteoarthritis	81 (2.0)	73 (1.8)	154 (1.9)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	143 (3.5)	141 (3.4)	284 (3.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	33 (0.8)	34 (0.8)	67 (0.8)
Acute respiratory failure	19 (0.5)	18 (0.4)	37 (0.5)
Pulmonary embolism	14 (0.3)	22 (0.5)	36 (0.4)
General disorders and administration site conditions	139 (3.4)	153 (3.7)	292 (3.6)
Chest pain	66 (1.6)	66 (1.6)	132 (1.6)
Non-cardiac chest pain	49 (1.2)	52 (1.3)	101 (1.2)
Renal and urinary disorders	120 (2.9)	100 (2.4)	220 (2.7)
Acute kidney injury	47 (1.1)	34 (0.8)	81 (1.0)
Nervous system disorders	104 (2.5)	100 (2.4)	204 (2.5)
Syncope	28 (0.7)	31 (0.8)	59 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders	39 (1.0)	35 (0.9)	74 (0.9)
Anemia	22 (0.5)	20 (0.5)	42 (0.5)

Abbreviations: incl = including; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. TEAEs are listed in descending order of AMR101 frequency. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.
1 All adverse events were coded using the MedDRA, Version 20.1.

<고중성지방혈증 통합 분석세트>

Table 7-22. Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Double-Blind Treatment Phase, Hypertriglyceridemia Placebo-Controlled Integrated Dataset (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=309 n (%)	Vascepa Pooled N=622 n (%)	Vascepa Daily Dose 2 g N=312 n (%)	Vascepa Daily Dose 4 g N=310 n (%)
Any System Organ Class	5 (1.6)	18 (2.9)	9 (2.9)	9 (2.9)
Cardiac Disorders	2 (0.6)	5 (0.8)	2 (0.6)	3 (1.0)
Coronary Artery Disease	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Angina Unstable	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Atrioventricular Block Complete	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Cardiac Failure Congestive	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Bradycardia	1 (0.3)	0	0	0
Myocardial Infarction	2 (0.6)	0	0	0
General Disorders and Administration Site Conditions	0	5 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.6)
Non-Cardiac Chest Pain	0	5 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.6)
Nervous System Disorders	1 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.6)
Subarachnoid Hemorrhage	0	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Presyncope	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Ruptured Cerebral Aneurysm	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Syncope	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Lumbar Radiculopathy	1 (0.3)	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Abdominal Pain Upper	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Infections and Infestations	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Herpes Zoster	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Clostridium Difficile Colitis	1 (0.3)	0	0	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Subdural Hematoma	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Metabolism and Nutrition Disorders	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Diabetes Mellitus	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Arthralgia	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Spondylolisthesis	1 (0.3)	0	0	0
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including Cysts and Polyps)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Breast Cancer in Situ	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0
Multiple Myeloma	1 (0.3)	0	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)

AEs = adverse events; SAEs = serious adverse events; SOC = system organ class.
The Safety Analysis Set includes all enrolled patients who were administered at least one dose of study drug.
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE preferred term for that treatment.
A patient with multiple AEs within a primary SOC is counted only once in the total row.
Treatment-emergent SAEs include those that first occurred or worsened after the first dose of study drug and occurred within 30 days of study drug discontinuation.

라) 중증 이상사례 발생률

- REDUCE-IT에서 0.5% 이상 발생한 중증 이상사례 발생은 군간 유사함

<REDUCE-IT>

Table 12-5: Severe Treatment-Emergent Adverse Events Occurring at an Incidence of ≥0.5% in Either Treatment Group, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Patients with at least 1 severe TEAE	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
Infections and infestations	210 (5.1)	198 (4.8)	408 (5.0)
Pneumonia	62 (1.5)	61 (1.5)	123 (1.5)
Sepsis	22 (0.5)	29 (0.7)	51 (0.6)
Urinary tract infection	13 (0.3)	20 (0.5)	33 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	117 (2.9)	100 (2.4)	217 (2.7)
Osteoarthritis	34 (0.8)	29 (0.7)	63 (0.8)
Back pain	21 (0.5)	16 (0.4)	37 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	104 (2.5)	102 (2.5)	206 (2.5)
Acute respiratory failure	20 (0.5)	20 (0.5)	40 (0.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	18 (0.4)	21 (0.5)	39 (0.5)
Cardiac disorders	98 (2.4)	143 (3.5)	241 (2.9)
Angina unstable	12 (0.3)	24 (0.6)	36 (0.4)
Angina pectoris	7 (0.2)	20 (0.5)	27 (0.3)
Nervous system disorders	78 (1.9)	77 (1.9)	155 (1.9)
Syncope	12 (0.3)	19 (0.5)	31 (0.4)
Renal and urinary disorders	77 (1.9)	58 (1.4)	135 (1.7)
Acute kidney injury	29 (0.7)	24 (0.6)	53 (0.6)
General disorders and administration site conditions	76 (1.9)	71 (1.7)	147 (1.8)
Chest pain	29 (0.7)	25 (0.6)	54 (0.7)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. TEAEs are listed in descending order of AMR101 frequency. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.
1 All adverse events were coded using the MedDRA, Version 20.1.

<고중성지방혈증 통합 분석세트>

Table 17 Severe Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Double-Blind Treatment Phase, Hypertriglyceridemia Placebo-Controlled Integrated Dataset (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=309 n (%)	Vascepa Pooled N=622 n (%)	Vascepa Daily Dose 2 g N=312 n (%)	Vascepa Daily Dose 4 g N=310 n (%)
Any System Organ Class	**11 (3.6)**	**19 (3.1)**	**7 (2.2)**	**12 (3.9)**
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	**2 (0.6)**	**5 (0.8)**	**3 (1.0)**	**2 (0.6)**
Rheumatoid Arthritis	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
Arthralgia	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
Bursitis	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
Muscle Spasms	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
Back Pain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Coccydynia	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Tendonitis	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	**0 (0.0)**	**3 (0.5)**	**0 (0.0)**	**3 (1.0)**
Accidental Overdose	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Joint Sprain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Muscle Strain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Infections And Infestations	**3 (1.0)**	**2 (0.3)**	**0 (0.0)**	**2 (0.6)**
Urinary Tract Infection	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Herpes Zoster	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Bronchitis	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cellulitis	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac Disorders	**2 (0.6)**	**2 (0.3)**	**0 (0.0)**	**2 (0.6)**
Atrioventricular Block Complete	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac Failure Congestive	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Rhythm Idioventricular	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Bradycardia	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myocardial Infarction	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and Nutrition Disorders	**1 (0.3)**	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**
Diabetes Mellitus	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypercalcaemia	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Gout	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	**0 (0.0)**	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**
Non-Cardiac Chest Pain	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Nervous System Disorders	**0 (0.0)**	**2 (0.3)**	**0 (0.0)**	**2 (0.6)**
Presyncope	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Ruptured Cerebral Aneurysm	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Subarachnoid Haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
Gastrointestinal Disorders	**2 (0.6)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**
Diarrhoea	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
Abdominal Pain	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal Reflux Disease	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**
Breast Cancer In Situ	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
Multiple Myeloma	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.3)**
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)

마) 이상반응에 대한 하위분석

(1) REDUCE-IT

- 총 TEAE 발생률, 가장 흔하게 발생된 SOC 6개(감염, 근골격계 및 결합조직장애, 위장관장애, 전신장애 및 투여부위 상태, 신경계 장애, 호흡기,흉부 및 종격장애)에 대해 하위군(인종, 성별, BMI, 에제티미브 사용 여부, CVD 카테고리, 지리적영역)을 분석함
- 총 TEAE 발생률: 아시아 태평양 지역에서 바세파 4g/day의 발생률이 높음(76.9%[100/130명] vs. 70.5%[93/132명])을 제외하고, 모든 하위군에서 군간 발생률이 유사함.

Table 12-10: Incidence of Most Common Classes (Top 6 Overall) of Treatment-Emergent Adverse Events by Subgroups, by Treatment Group (Safety Population)

		Class of TEAE, n (%)						
Treatment Group	Subgroup (N)	Patients with at least 1 TEAE	Infections and infestations	Musculo-skeletal and connective tissue disorders	GI disorders	General disorders and administration site conditions	Nervous system disorders	Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders
Race								
AMR101	White (N=3691)	3019 (81.8)	1670 (45.2)	1343 (36.4)	1235 (33.5)	929 (25.2)	911 (24.7)	894 (24.2)
	Non-white (N=398)	324 (81.4)	152 (38.2)	123 (30.9)	115 (28.9)	101 (25.4)	93 (23.4)	95 (23.9)
Placebo	White (N=3688)	3006 (81.5)	1624 (44.0)	1282 (34.8)	1307 (35.4)	891 (24.2)	891 (24.2)	863 (23.4)
	Non-white (N=401)	320 (79.8)	150 (37.4)	124 (30.9)	130 (32.4)	88 (21.9)	81 (20.2)	83 (20.7)
Sex								
AMR101	Male (N=2927)	2414 (82.5)	1254 (42.8)	1029 (35.2)	905 (30.9)	734 (25.1)	683 (23.3)	717 (24.5)
	Female (N=1162)	929 (79.9)	568 (48.9)	437 (37.6)	445 (38.3)	296 (25.5)	321 (27.6)	272 (23.4)
Placebo	Male (N=2895)	2359 (81.5)	1192 (41.2)	947 (32.7)	973 (33.6)	674 (23.3)	676 (23.4)	641 (22.1)
	Female (N=1195)	967 (80.9)	582 (48.7)	459 (38.4)	464 (38.8)	305 (25.5)	296 (24.8)	305 (25.5)
Age								
AMR101	<65 years (N=2232)	1725 (77.3)	883 (39.6)	700 (31.4)	622 (27.9)	483 (21.6)	453 (20.3)	422 (18.9)
	≥65 years (N=1857)	1618 (87.1)	939 (50.6)	766 (41.2)	728 (39.2)	547 (29.5)	551 (29.7)	567 (30.5)
Placebo	<65 years (N=2184)	1686 (77.2)	865 (39.6)	671 (30.7)	668 (30.6)	468 (21.4)	453 (20.7)	426 (19.5)
	≥65 years (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 to <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)
Placebo	<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 to <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)
Baseline Ezetimibe Use								
AMR101	Ezetimibe (N=262)	241 (92.0)	134 (51.1)	108 (41.2)	98 (37.4)	69 (26.3)	62 (23.7)	72 (27.5)
	No Ezetimibe (N=3827)	3102 (81.1)	1688 (44.1)	1358 (35.5)	1252 (32.7)	961 (25.1)	942 (24.6)	917 (24.0)
Placebo	Ezetimibe (N=262)	236 (90.1)	137 (52.3)	124 (47.3)	121 (46.2)	90 (34.4)	82 (31.3)	90 (34.4)
	No Ezetimibe (N=3828)	3090 (80.7)	1637 (42.8)	1282 (33.5)	1316 (34.4)	889 (23.2)	890 (23.2)	856 (22.4)
CV Risk Category								
AMR101	Risk Category 1 (N=2892)	2360 (81.6)	1210 (41.8)	972 (33.6)	905 (31.3)	732 (25.3)	676 (23.4)	676 (23.4)
	Risk Category 2 (N=1197)	983 (82.1)	612 (51.1)	494 (41.3)	445 (37.2)	298 (24.9)	328 (27.4)	313 (26.1)
Placebo	Risk Category 1 (N=2893)	2350 (81.2)	1193 (41.2)	936 (32.4)	968 (33.5)	713 (24.6)	634 (21.9)	659 (22.8)
	Risk Category 2 (N=1197)	976 (81.5)	581 (48.5)	470 (39.3)	469 (39.2)	266 (22.2)	338 (28.2)	287 (24.0)
Region								
AMR101	Westernized (N=2906)	2631 (90.5)	1573 (54.1)	1348 (46.4)	1201 (41.3)	936 (32.2)	871 (30.0)	898 (30.9)
	Eastern Europe (N=1053)	612 (58.1)	217 (20.6)	NA	125 (11.9)	NA	NA	NA
	Asia Pacific (N=130)	100 (76.9)	32 (24.6)	23 (17.7)	24 (18.5)	29 (22.3)	27 (20.8)	23 (17.7)
Placebo	Westernized (N=2905)	2619 (90.2)	1540 (53.0)	1287 (44.3)	1273 (43.8)	885 (30.5)	852 (29.3)	854 (29.4)
	Eastern Europe (N=1053)	614 (58.3)	205 (19.5)	NA	137 (13.0)	NA	NA	NA
	Asia Pacific (N=132)	93 (70.5)	29 (22.0)	24 (18.2)	27 (20.5)	27 (20.5)	20 (15.2)	18 (13.6)

Abbreviations: BMI = body mass index; CV = cardiovascular; GI = gastrointestinal; NA = not applicable (i.e., the incidences of TEAEs [preferred terms] for this class of TEAE are less than 3%); TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.

Source: Table 14.3.1.4.12, Table 14.3.1.4.11, Table 14.3.1.4.10, Table 14.3.1.4.13, Table 14.3.1.4.9, Table 14.3.1.4.8, and Table 14.3.1.4.7.

(2) 고중성지방혈증 위약-대조 통합 분석 세트: 성별, 연령, 인종, 흡연, 알코올, 스타틴 사용 여부, 당뇨병 여부에 대해 하위분석한 결과, 군간 유사하거나 위약에서의 발생률이 좀 더 높았음. 당뇨병의 경우, TEAE 발생률이 T2DM환자가 non-T2DM 환자보다 높았고, T2DM 환자에서는 바세파 통합군이 위약 보다 발생률이 낮았음(49.0% vs. 54.1%)

라) 특별관심 이상사례: 간장애, 출혈, 비정상적 당조절, 심방세동/심방조동

- 사전 정의된 특별관심 이상사례(간장애, 출혈, 비정상적 당조절)

(1) 출혈

- 1일 3g을 초과하여 오메가-3를 섭취 시 출혈 시간의 증가된다고 알려져 있음.

- REDUCE-IT에서 바세파 4g/day에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 많이 발생됨(11.8% vs. 9.9%, p=0.0055)(Table 12-6)

·베이스라인에서 전체의 79.4%[6493/8179명) 대상자가 군간 유사하게 항혈전제를 사용함

·출혈과 관련된 장애 중, 중대한 출혈과 관련된 이상사례 발생률(Table 12-7)과 치명적 사건을 일으킬 수 있는 출혈 발생률(Table 12-8)은 군간 차이가 없었음.

Table 12-6: Overview of Pre-Specified Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	P-value[4]
Hepatic disorders[1]	221 (5.4)	201 (4.9)	0.3180
Bleeding-related disorders[2]	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
Gastrointestinal bleeding	127 (3.1)	116 (2.8)	0.4747
Central nervous system bleeding	20 (0.5)	12 (0.3)	0.1619
Other bleeding	376 (9.2)	312 (7.6)	0.0108
Abnormal glucose control[3]	621 (15.2)	630 (15.4)	0.8059

Abbreviations: AE = adverse event; excl = excluding; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term.
1 Hepatic disorders were identified by the Hepatic Disorder SMQ (MedDRA v20.0).
2 Bleeding-related disorders were identified by the SMQs of "Gastrointestinal haemorrhages," "Central Nervous System haemorrhages and cerebrovascular conditions," and "Haemorrhage terms (excl laboratory terms)."
3 Glucose control AEs were identified based on the risk of impaired glucose control as defined in the Investigator's Brochure.
4 The p-value was based on Fisher's exact test.

Table 12-7: Summary of Bleeding Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

Incidence of Bleeding AE	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	P-value[1]
Bleeding TEAEs	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
Serious bleeding TEAEs	111 (2.7)	85 (2.1)	0.0605

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. Percentages were based on the number of patients in the safety population within each treatment group (N). All AEs were coded using the MedDRA, Version 20.1.
1 The p-value was based on Fisher's exact test.

Table 12-13: Serious Bleeding Adverse Events Occurring at an Incidence of >0.1% in Either Treatment Group, by Category and Preferred Term, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

Category Preferred Term[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Patients with any serious bleeding TEAE	111 (2.7)	85 (2.1)	196 (2.4)
Patients with serious CNS bleeding	14 (0.3)	10 (0.2)	24 (0.3)
Subdural hematoma	9 (0.2)	5 (0.1)	14 (0.2)
Patients with serious GI bleeding	62 (1.5)	47 (1.1)	109 (1.3)
GI hemorrhage	26 (0.6)	20 (0.5)	46 (0.6)
Rectal hemorrhage	10 (0.2)	6 (0.1)	16 (0.2)
Patients with serious other bleeding	41 (1.0)	30 (0.7)	71 (0.9)
Hematoma	8 (0.2)	4 (0.1)	12 (0.1)
Epistaxis	7 (0.2)	4 (0.1)	11 (0.1)

Abbreviations: CNS = central nervous system; GI = gastrointestinal; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. TEAEs are listed in descending order of AMR101 frequency. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.
1 All adverse events were coded using the MedDRA, Version 20.1.

Table 12-8: Summary of Bleeding Events with Possible Fatal Association (Safety Population)

	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	P-value[1]
Any Bleeding with a Possible Fatal Association	23 (0.6)	34 (0.8)	0.18
Bleeding Likely Contributing to a Fatal Event	20 (0.5)	23 (0.6)	0.76
Bleeding Not Likely Contributing to a Fatal Event	3 (0.1)	11 (0.3)	0.06

Note: Identification of patients with a fatal event possibly associated with a bleeding event was conducted through exhaustive search of the clinical adverse events dataset and the Clinical Endpoint Committee (CEC) endpoint database, as well as through comprehensive Sponsor medical review of the relevant data/source documents.
1 The p-value was based on Fisher's exact test.

- 고중성지방혈증 위약-대조 통합 데이터 세트: 뚜렷한 출혈 발생 증가가 확인되지 않음

Table 26 Treatment-Emergent Adverse Events Possibly Related to Bleeding Tendency in Hypertriglyceridemia Placebo-Controlled Integrated Dataset (Safety Analysis Set)

TEAE PREFERRED TERM	Placebo N=309 n(%)	Vascepa Pooled N=622 n(%)
Anaemia	0	5 (0.8)
Contusion	2 (0.6)	4 (0.6)
Haematochezia	1 (0.3)	1 (0.2)
Haematoma	0	1 (0.2)
Haemorrhagic Diathesis	0	1 (0.2)
Increased Tendency to Bruise	1 (0.3)	1 (0.2)
Infusion Site Haematoma	1 (0.3)	0
Mouth Haemorrhage	1 (0.3)	0
Spontaneous Haematoma	0	1 (0.2)
Subarachnoid Haemorrhage	0	2 (0.3)
Subdural Haematoma	0	1 (0.2)
Traumatic Haematoma	0	3 (0.5)
Uterine Haemorrhage	0	1 (0.2)

AE = adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.
The Safety Analysis Set includes all enrolled patients who were administered at least one dose of study drug.
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE preferred term for that treatment.
Source: ISS Summary Table ISS HT 0.1-1

- 와파린과의 약물상호작용 시험(AMR-01-01-0021)에서 약동학적 상호작용이 나타나지 않았고, 병용 시 출혈 INR나 발생률의 증가가 없었음.
- (결론) 바세파에 의한 출혈 증가 성향이 없으며, 출혈 및 응고에 부정적 영향을 줄 수 있는 다른 제제와의 상호작용을 나타내지 않음.

(2) 간장애

- 바세파가 간에서 대사되고, 오메가-3 계열의 다른 제제에서 간효소 증가가 보고되었음.
- REDUCE-IT에서,

·MedDRA SOC 간담도 장애에서 발생률은 군간 유사함(5.4% vs. 4.9%, p=0.3180)

·SMQ 간장애로 확인된 중대한 TEAE 발생률도 군간 유사함(0.4% vs. 0.3%, p=0.4575)

·ALT, AST > ULN 상승에 대한 발생률은 유사했고, 총 빌리루빈 > ULN 상승은 바세파군에서 높았으나(7.5% vs. 2.7%) 2배 이상 상승된 대상자는 군간 유사했음(0.5% vs. 0.2%). ALT 및 AST 증가는 총 빌리루빈의 증가와 연관이 없었음.

- 고중성지방혈증 위약-대조 통합 데이터 세트에서, 간장애 빈도는 군간 유사했고(1.1% vs. 1.1%), 중대한 이상사례 또는 치료 중단을 초래하지 않았음.

(3) 당조절

- ANCHOR(AMR-01-01-0017) 임상에서 바세파 4g/day군에서 FPG 및 HbA1c 수치 증가가 관찰됨에 따라, 특별관심 이상사례로 추가되었음.
- REDUCE-IT에서, 혈당 조절 이상의 AE 발생률이 군간 유사함(15.2% vs. 15.4%)

(4) 심방세동 및 심방조동

- 사전 정의된 관심 이상반응은 아니지만, 잠재적인 안전성 signal로 인지되어 사후 탐색적으로 분석됨
- 바세파 4g/day군에서 심방세동/심방조동 이상사례 발생률(5.8% vs. 4.5%, p=0.0079)과 24시간 이내 입원이 필요한 양성으로 판정된 심방세동/심방조동의 발생률(3.1% vs. 2.1%, p=0.0037)이 통계적으로 유의하게 높게 발생됨.
- 하지만, 중대한 심방세동/심방조동 이상사례 발생률은 군간 유사(0.6% vs. 0.5%, p=0.8827)하고, 심방세동/심방조동과 연관되는 증상인 뇌졸중, MI, 심정지, 급성 심장사가 유효성 평가변수 결과에서 바세파 4g/day가 위약 대비 위험비가 낮게 확인됨.

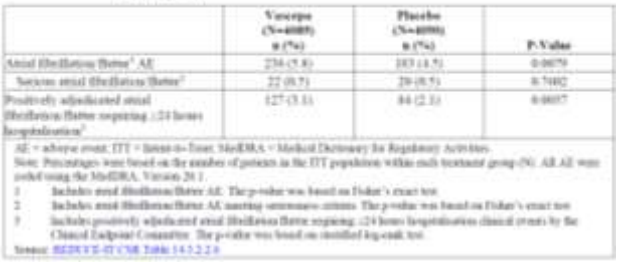
  ·치명적 또는 비치명적 뇌졸중 HR 0.720 [95% CI 0.555-0.934; p=0.0129]

  ·치명적 또는 비치명적 MI HR 0.688 [95% CI 0.585-0.808; p<0.0001]

  ·심정지 HR 0.52 [95% CI 0.31-0.86]

  ·급성 심장사 HR 0.69 [95% CI 0.50-0.96]

Table 29 Summary of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter, REDUCE-IT (ITT Population)



6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- Vascepa는 미국에서 2012년 7월에 승인되어 2013년 1월부터 시판되었음.
- 2016년 2월 19일에 FDA에서는 '간손상'에 관한 Vascepa의 추적 안전 문제(Tracked Safety Issue for Vascepa)를 개시하였고, 2016년 6월 30일에 "가용 정보에 기반하여 현 시점에 필요한 조치 없음"으

로 결정했음. Amarin은 안전성 감시 일환으로 특별 관심대상 사례로 간 관련 보고를 계속 모니터링 하고 있음.

- PADER 보고서 17건(2013.04.23. ~ 2019.07.25.) 제출
- 미국에서 승인 후 안전성 감시 7년 동안(2012.7.26.~2019.7.25.) 총 1204건의 보고가 있었고, 중대한 사례 48건이 보고되었음. 이 기간 동안 미국 외에서는 레바논에서 1건(바세파 투여 후 TG 상승) 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 관절통, 의약품의 이상한 맛, 혈중 TG 상승, 설사, 오심, 트림이었음. 이 기간 동안 새로운 유의한 안전성 정보는 없었고, 안전성을 사유로 취한 조치가 없었음.
- 시판 후에 보고된 중대한 이상사례: 총48명 69건

- 사망: 4건(바세파 투여동안 자살1건, 화재에 의한 사고사 1건, 미상 원인 사망 2건)
- 중대한 약물이상반응:

·보고자 판단: 3건(관상동맥폐색, 신생아 호흡곤란 질환, 간효소 상승)

·의뢰자 판단: 13건(질식/질식 감각 2건, 비출혈 2건, 각 1건씩의 심실세동, 설사, 호흡곤란, 과민성, 의식상실, 오심, 전실신, 전립선 암, 실신)

- 시판 후에 보고된 중대하지 않은 이상사례

- 가장 흔하게 보고된 SOC는 위장관 장애이고, 이중 가장 빈번하게 보고된 AE는 설사, 오심, 트림, 복부통증, 상복부통증, 복부 불편감, 소화불량, 삼킴곤란, 복부팽창, 구역질, 위창자내공기참, 구토였음.
- 심장 장애 SOC에서 가장 흔하게 보고된 AE는 심계항진, 심실세동이었음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 적응증을 위해 심혈관 질환이 있거나, 당뇨 및 심혈관 위험 요인이 있는 환자에서 스타틴을 병용함에도 중성지방이 높은 환자에서 심혈관 위험 감소를 위해 치료적 확증 임상 1편(REDUCE-IT)과 이를 뒷받침하기 위한 기타 임상(ANCHOR, MARINE) 2편이 제출됨
- REDUCE-IT 임상에서 일차 복합변수(CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 심근 허혈에 의한 긴급 입원이 필요한 불안정 협심증)의 최초 발생까지의 시간에 대해 위약(미네랄 오일) 대비 우월성 및 주요 이차 복합변수에서의 우월성이 입증됨.

- 스타틴은 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴을 주로 병용하였고, 그 강도는 시험군간 유사했음.
- 심혈관 위험 2차 예방에 대한 심혈관 병력이 있는 환자 약 70%, 1차 예방에 대해 당뇨병이 있으면서 심혈관 위험 요인이 1가지 이상인 환자가 약 30% 모집되었고, 일차 평가변수에 대한 하위군 분석 시 위약 대비 모두 HR이 1미만이었음. 1차 예방환자(HR 0.876(95% CI 0.700~1.095) 보다 2차 예방환자(HR 0.726(95% CI 0.650~0.810)에서의 위험율이 더 낮았고, 상호작용 p=0.1388로 통계적으로 유의했음. 주요 이차 평가변수에 대해서도 유사한 경향은 나타났으나, 하위군간 상호작용이 없었음.
- 동 임상시험의 TG 선정기준은 최초 ≥ 135 mg/dL 이었으나, ≥ 200 mg/dL인 환자 모집을 늘리기 위해 선정기준을 변경하였음(Protocol amendment 1, 2013.05.16.). 환자들의 베이스라인 TG ≥ 150mg/dL인 대상자 수가 총 7,334명(89.7%)으로 모집된 환자의 약 90%에 해당되고, 일차평가변수

하위분석에서 HR 0.749(95% CI 0.675, 0.831)이었음

- 이차 평가변수는 순차적으로 평가되었고, 총 사망률을 제외하고 위약 대비 바세파가 우월함.
- 혈중 지질 중 TG와 LDL-C는 방문 3이후 감소된 상태가 계속 유지되었음.

- ANCHOR 임상에서 스타틴으로 LDL-C를 유지함에도 고중성지방혈증(200≤TG<500mg/dL)이 고위험 CVD 환자 대상으로 베이스라인 대비 12주차의 TG 감소률에 대해 위약 대비 우월성을 입증함(바세파 4g/day 21.5% 감소, 2g/day 10.1% 감소). 그 외 지질 파라미터의 개선에 대해 4g/day에서 유의하게 감소함
- MARINE 임상에서 중증 고중성지방혈증 환자(500≤TG<2000mg/dL)에서 베이스라인 대비 12주차 TG 감소율에 대해 위약 대비 우월성을 입증함(바세파 4g/day 33.1% 감소, 2g/day 19.7% 감소).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 바세파의 안전성과 관련하여, 실시한 임상시험에 대해 통합분석 보고서를 제출되었으나, 통합 보고서에는 REDUCE-IT 임상은 함께 분석되지 않았음.
- 바세파 임상에서 가장 많이 발생된 이상사례는 설사로 보고되었고, 이는 위약에서도 가장 흔하게 발생된 이상사례임. 단, REDUCE-IT 임상에서 '변비'가 위약 대비 높게 더 흔하게 발생된 이상사례로 관찰됨(5.4% vs 3.6%).
- REDUCE-IT 임상에서 바세파에서 더 흔하게 발생된 이상사례는 요통, 근골격 종증, 변비, 말초부종, 피로, 통풍, 심방세동, 백내장 등이었음. 약물이상반응 중 바세파에서 더 높게 발생된 이상사례는 REDUCE-IT에서 트림과 관절통이었고, 고중성지방혈증 환자 분석세트에서는 설사와 위식도 역류질환이었음.
- 관심 이상사례 중

- '출혈'과 관련하여, REDUCE-IT 임상에서 바세파군이 위약 대비 유의하게 많이 발생되었으나, 중대한 출혈사례가 군간 차이가 없었음. 하지만, 항혈전제 및 항응고제의 베이스라인 사용 환자 및 병용 환자가 약 80%이상임에 따라, 항혈전제에 따른 출혈 위험에 대해 주의사항이 반영됨.
- '심방세동 및 심방조동'은 REDUCE-IT 임상에서만 발생률이 높게 관찰됨에 따라 추가 분석되었음. 1차 평가변수에서 위약 대비 바세파군이 우월함에 따라 영향이 없었으나, 이전 병력으로 심방세동 또는 조동이 있던 환자에서는 위약 대비 바세파군에서 더 높게 확인됨(바세파군 12.5% vs 위약 6.3%).

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

- 바세파는 TG 수치가 상승하고 CVD 위험인자가 있는 성인 환자에서 스타틴 요법의 보조 요법으로 CV 위험을 감소시키기 위한 약물임. REDUCE-IT 임상에서 신청 효능에 대해 CV outcome 개선됨을 입증하였음. 또한 지질 및 염증 생물표지자의 임상적 유의한 감소도 함께 관찰되었으나, 그 기전에 대해서는 명확하게 밝혀지지 않았음.

- 위해성

- REDUCE-IT에서 바세파에 장기간(중앙값 53.1개월) 노출된 고위험 환자에서 보고된 안전성은 그 외 임상시험(ANCHOR, MARINE, CNS 적응증 임상)에서 확인된 안전성 보고서 대비 새로운 안전성 실마리 정보 또는 예상치 못한 위험이 식별되지 않았음.
- 바세파에서 흔하게 보고된 이상사례는 부종, 변비, 심방세동이었고, 심부전은 말초 부종과 관련이 있을 수 있지만, 새로 발생한 CHF 사례 또는 입원이 필요한 새로 발생하는 CHF 사례의 삼차 평가변수에서 군간 유의한 차이가 관찰되지 않았음. 심방세동도 이상사례 발생률은 높았으나, 중증 사례 및 평가변수에 반영된 항목에서 위약 대비 바세파가 우월했음. 바세파에서 유의하게 높게 발생할 출혈과 관련하여 중증 출혈 사례 및 출혈성 뇌졸중 판정 비율이 위약 대비 높지 않았음.

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- REDUCE-IT은 TG가 높고 CV 위험 인자가 있는 스타틴 치료 환자에서 바세파(4g/day, BID)가 잘 조절되는 LDL-C 수치에도 불구하고 CV 사망과 다양한 사전 규정된 CV 평가변수를 포함하여 통계적으로 유의하고, MACE가 위약 대비 일관된게 감소됨을 입증했음.
- 내약성이 일반적으로 양호했으며, 바세파 또는 기타 오메가-3에 대하여 이전에 보고된 자료에서도 예상치 못한 안전성 소견이 없었음.

6.6. 가교자료

• 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 신청 적응증을 위해 심혈관 질환이 있거나, 당뇨 및 심혈관 위험 요인이 있는 환자에서 스타틴을 병용함에도 중성지방이 높은 환자에서 심혈관 위험 감소를 위해 치료적 확증 임상 1편(REDUCE-IT)과 이를 뒷받침하기 위한 기타 임상(ANCHOR, MARINE) 2편이 제출됨

• REDUCE-IT 임상에서 일차 복합변수(CV 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, 심근 허혈에 의한 긴급 입원이 필요한 불안정 협심증)의 최초 발생까지의 시간에 대해 위약(미네랄 오일) 대비 우월성 및 주요 이차 복합변수에서의 우월성이 입증됨.

- 동 임상시험의 TG 선정기준은 최초 ≥ 135 mg/dL 이었으나, ≥ 200 mg/dL인 환자 모집을 늘리기 위해 선정기준을 변경하였음(Protocol amendment 1, 2013.05.16.). 환자들의 베이스라인 TG ≥ 150mg/dL인 대상자 수가 총 7,334명(89.7%)으로 모집된 환자의 약 90%에 해당되고, 일차평가변수 하위분석에서 HR 0.749(95% CI 0.675, 0.831)이었음
- 동 임상시험에는 TG ≥ 500 mg/dL인 환자가 포함되지 않았으나 효능효과에 TG 상한선을 두지 않은 점과 관련하여 재접수시 답변서를 추가 제출하였으며, TG 500 mg/dL의 기준은 췌장염에 대한 복합 위험으로 인한 점을 고려할 때, 인정 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 미국: VASCEPA capsule, Amarin Pharma, Inc., 0.5g, 1g, 2012.07.26. 허가

- 효능효과 :

· as an adjunct to maximally tolerated statin therapy to reduce the risk of MI, stroke, coronary revascularization, and unstable angina requiring hospitalization in adult patients with elevated TG levels (≥150 mg/dL) and

- established CVD or
- DM and 2 or more additional risk factors for CVD

· as an adjunct to diet to reduce TG leves in adult patients with severe(≥500 mg/dL) hypertriglyceridemia

Limitations of Use: the effect of VASCEPA on the risk for pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia has not been determined.

- 유럽: Vazkepa 998 mg soft capsules, Amarin Phamceuticals Ireland Limited, 998 mg, 2021.03.26. 허가

- 효능효과 : to reduce the risk of CV events in adults statin-treated patients at high CV risk with elevated TG(≥150 mg/dL) and
  - established CVD or
  - DM, and at least one other CV risk factor

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 신청품목, 풍림이코사펜트산에틸연질캡슐300밀리그램, 오메가연질캡슐

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	알보젠코리아(주)	**허가일**	2025.05.22.
제품명	바세파연질캡슐998밀리그램(이코사펜트산에틸)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	RMP-ALK-VCP-1.2, 2025.04.24.
주성분 및 함량	이코사펜트산에틸 1000밀리그램 (이코사펜트산에틸(EPA)(으)로서 998.0 밀리그램)		
효능·효과	다음의 심혈관 고위험이 있고, 트리글리세리드(TG) 수치가 높고 (≥ 150 mg/dL), 스타틴으로 치료 중인 성인 환자에서 심혈관계 사건(심혈관 질환으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중, 관상동맥 혈관재형성술, 또는 불안정 협심증으로 인한 입원)에 대한 위험성 감소 - 심혈관계 질환 병력 환자 또는 - 당뇨병과 1개 이상의 심혈관계 위험인자가 있는 환자		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 항혈전 치료를 받고 있는 환자에서의 출혈 - 심방세동/심방조동	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
설사	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
- 임신부 및 수유부 - 18세 미만의 소아	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서(안)

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**