

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.07.30. 2018.08.22.(동국제약(주))	접수번호	20180163213, 20180171801, 20180177145, 20180179231, 20180180410, 20180178730, 20180179140, 20180202224
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심고 규정」 제2조제9호가목 개량신약		
신청인 (회사명)	한림제약(주), 삼진제약(주), 동광제약(주), 한국프라임제약(주), 대원제약(주), 지엘파마(주), 안국약품(주), 동국제약(주)		
제품명	스타펜캡슐, 뉴스타틴듀오캡슐, 피에프캡슐, 리페스틴캡슐, 업타바캡슐, 리로우펜캡슐, 페바로에프캡슐, 피타론에프캡슐		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	1) 피타바스타틴칼슘 [DMF 등록번호 : 94-1-ND] 2) 페노피브레이트과립		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1캡슐 (436.01mg) 중, 피타바스타틴칼슘 2.0밀리그램, 페노피브레이트과립 241.51밀리그램		
신청 사항	효능효과	관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인환자에서 피타바스타틴 2mg 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리 세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈 증의 치료	
	용법용량	이 약을 투여하기 전에 크레아틴키나아제(CK) 수치를 측정해야 한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하 기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일 으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우 므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배 를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이 를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한	

		<p>치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.</p> <p>이 약 투여 후 처음 12개월간은 3개월마다 CK 수치의 정기적인 모니터링을 실시할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 스타틴 용량을 증량하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 또한 이러한 경우에는 CK 수치를 측정해야 하며 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상의 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지를 고려하여 결정해야 한다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다.</p> <p>이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(AST, ALT)의 수치를 모니터링해야 하며 이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월 마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST 또는 SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.</p> <p>이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월 마다 크레아티닌 청소율을 측정하여 체계적으로 평가할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.</p> <p>조절되지 않는 제 2형 당뇨병, 갑상선기능저하증, 신증후군, 이상단백혈증, 폐쇄성간질환, 알코올 중독 등과 같은 고지혈증의 이차적 요인이 이 약 투여 전에 적절히 치료해야 한다. 환자는 치료를 시작하기 전에 표준콜레스테롤 저하식을 해야하며 치료 중에도 이를 지속하여야 한다. 권장용량으로서 1일 1회 1캡슐을 아침식사 직후 복용한다.</p> <p>치료에 대한 반응으로 혈청 지질수치(총 콜레스테롤(TC), LDL-C, 트리글리세라이드(TG))를 관찰해야 한다.</p> <p>이 약은 기존 단일제 병용투여와 비교시 생물학적동등성이 확립되지 않았으므로 피타바스타틴과 페노피브레이트를 병용투여 하는 환자에서 이 약으로 전환하지 않는다.</p> <p>신장장애 환자: 이 약은 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73m² 미만인 중등증 내지 중증의 신장장애 환자에게는 투여하지 않는다.</p>
최종	허가일자	2019.04.03.

허가 사항	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 해당없음		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	주정훈, 김은희, 오정원, 김상봉, 김영옥	
심사부서	순환계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유)강선경, 이희진, 정주연, 김미정 (기사)이나영, 김미정 (RMP)정희금, 조장희, 문은희	
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-	

* 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

관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인환자에서 피타바스타틴 2mg 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료

○ 용법·용량

이 약을 투여하기 전에 크레아틴키나아제(CK) 수치를 측정해야 한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약 투여 후 처음 12개월간은 3개월마다 CK 수치의 정기적인 모니터링을 실시할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 스타틴 용량을 증량하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 또한 이러한 경우에는 CK 수치를 측정해야 하며 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상의 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지를 고려하여 결정해야 한다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다.

이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(AST, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월 마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST 또는 SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월 마다 크레아티닌 청소율을 측정하여 체계적으로 평가할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 크레아티닌 수치가 정상상한치

의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

조절되지 않는 제 2형 당뇨병, 갑상선기능저하증, 신증후군, 이상단백혈증, 폐쇄성간질환, 알코올 중독 등과 같은 고지혈증의 이차적 요인을 이 약 투여 전에 적절히 치료해야 한다. 환자는 치료를 시작하기 전에 표준콜레스테롤 저하식을 해야하며 치료 중에도 이를 지속하여야 한다.

권장용량으로서 1일 1회 1캡슐을 식사 직후 복용한다.

치료에 대한 반응으로 혈청 지질수치(총 콜레스테롤(TC), LDL-C, 트리글리세라이드(TG))를 관찰해야 한다.

이 약은 기존 단일제 병용투여와 비교시 생물학적동등성이 확립되지 않았으므로 피타바스타틴과 페노피브레이트를 병용투여 하는 환자에서 이 약으로 전환하지 않는다.

신장장애 환자: 이 약은 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73m² 미만인 중등증 내지 중증의 신장장애 환자에게는 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 피브레이트계 및 스타틴계 약물과 같은 지질저하제 복용 시, 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해증과 같은 드문 경우를 포함하여 근육격계 독성이 보고되었다. 스타틴계 및 피브레이트계 약물에 의한 근육병증의 위험은 각 주성분의 용량 및 피브레이트계 약물의 특성과 관련이 있다. 횡문근융해증은 골격근의 급성의 치명적인 상태로 치료기간 동안 언제든지 나타날 수 있고 다량의 근육이 파괴됨으로써 알 수 있는데, 이는 미오글로빈뇨증을 초래하는 CK 수치가 보통 정상상한치의 30 또는 40배 증가하는 것과 관련이 있다.

또한 이러한 근육독성의 위험성은 피브레이트계 약물 및 스타틴계 약물을 함께 복용하였을 때 증가한다. 따라서 이 약 치료 시작 전에 유익성과 더불어 치료적 위험성을 면밀히 평가해야 하며 근육 독성과 관련된 어떠한 증상이라도 나타날 경우에 환자를 모니터링 해야 한다. 통증, 압통, 근육 약화, 또는 근경련과 같이 설명할 수 없는 근육 징후를 나타내는 모든 환자에서 반드시 근병증을 고려해야 하며 이러한 경우에 CK 수치를 반드시 측정해야 한다.

횡문근융해증에 취약한 환자들에 대해서는 주의를 기울여야 한다. 아래와 같은 인자를 가진 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 CK 수치를 측정하여야 한다.

- 65세 이상의 고령자
- 여성
- 신장장애
- 조절되지 않는 갑상선기능저하증
- 저알부민혈증
- 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우

- 스타틴계 또는 피브레이트계 약물로 인한 근육독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 중독

2) 이 약을 다른 피브레이트, 스타틴, 니아신 또는 다른 특정 제제(6. 상호작용 참고)와 함께 병용하는 경우, 근육독성 위험이 증가할 수 있다. 니아신(니코틴산) 또는 니아신을 함유하는 의약품의 지질조절 용량($\geq 1\text{g/일}$)과 이 약의 병용요법을 고려하는 경우, 잠재적인 유익성 및 위험성을 주의 깊게 평가해야 한다. 특히 치료 초기 수개월간 그리고 용량 증량 시 환자들의 근육통증, 압통 또는 근력 약화의 징후와 증상을 면밀히 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
- 2) 피브레이트계 또는 케토프로펜으로 치료를 받는 동안 광알레르기 또는 광독성반응을 경험한 환자
- 3) 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 아미노전이효소 수치의 지속적 상승이 있는 환자
- 4) 당뇨병이 있는 환자
- 5) 중증의 고트리글리세라이드혈증으로 인한 급성 췌장염을 제외한 만성 또는 급성 췌장염 환자
- 6) 중등도 ~ 중증의 신장애 환자 (추정사구체여과율 $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$)
- 7) 피브레이트계, 스타틴계, 사이클로스포린과의 병용투여
- 8) 만 18세 미만의 소아
- 9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
- 10) 담관간경화증 환자
- 11) 근병증 환자, 스타틴 또는 피브레이트계 약물로 횡문근융해증 또는 근병증의 병력이 있는 환자, 이전의 스타틴계열 약물 치료 중 CK 수치가 정상상한치의 5배 이상 증가한 환자
- 12) 간질성 폐질환자
- 13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.
- 14) 이 약은 백당(sucrose)을 함유하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 수크라제-이소말타아제 결핍증(sucrase-isomaltase insufficiency) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 근육병증/횡문근융해증에 취약한 환자(1. 경고, 5. 일반적 주의 참조)
- 2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자

- 3) 알코올 과다섭취 환자
- 4) 경증의 신장애(추정사구체여과율 60~89mL/min/1.73m²) 또는 그 병력이 있는 환자
- 5) 당뇨병환자
- 6) 저알부민혈증(신증후군) 환자
- 7) 담석의 병력이 있는 환자
- 8) 혈액응고저지제를 투여중인 환자
- 9) 갑상선기능저하증 환자
- 10) 고령자
- 11) 정맥혈전색전증의 병력이 있는 환자

FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 페노피브레이트 투여군 1.1%; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4%(67명/4895명); p=0.074)가 보고되었다. 정맥혈전증의 발생 위험성의 증가는 증가된 호모시스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 정의되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.

12) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

이 약에 대한 안전성은 복합형 이상지질혈증 환자 343명을 대상으로 한 피타바스타틴칼슘 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 8주간의 치료기와 16주의 연장기로 구성되어 있으며, 16주의 연장기 투여는 8주간의 치료기를 완료하고 LDL-C 및 non-HDL-C 수치가 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 216명을 대상으로 실시되었다.

1) 8주간의 치료기 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(1.5%), 상기도감염(1.2%) 이었다. 이 약과 관련된 이상반응은 ALT 증가 2건, AST 증가 2건, GGT 증가 1건, 간기능검사이상 1건, 위식도 역류질환 1건, 오심 1건, 두통 1건이며 모두 경증으로 나타났다.

<표1> 8주 치료기간 동안 1% 이상 보고된 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=172)	피타바스타틴칼슘 2mg 투여군(N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5%)
상기도감염	2	2	4 (1.2%)

2) 16주간 연장연구 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.8%), 어지러움(1.9%), CPK 증가(1.9%), 고혈압(1.9%), 만성위염(1.4%), 미란성위염(1.4%)이었으며 나머지 이상반응 발생률은 모두 1% 미만이었다.

3) 특정 이상반응

치료기에서 CPK 항목의 경우 이 약 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타바스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 이 약 투여군은 평균 4.54±17.93 IU/L만큼, 피타바스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.

4) 고정용량 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보

피타바스타틴칼슘 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생빈도는 피타바스타틴과 페노피브레이트 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

<표2> 피타바스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관	이상반응 (페노피브레이트)	이상반응 (피타바스타틴칼슘)	빈도
혈액 및 림프계 장애	헤모글로빈 감소 백혈구수 감소		드물게
		혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콕스시험 양성화	드물게
		빈혈	매우 드물게
면역계 장애	과민증 두통		드물게
정신 및 신경계 장애			흔하지 않게
	피로 및 어지러움		드물게
		경직감, 졸음, 불면 두통, 두중감, 경직감, 마비, 어지러움	드물게 매우 드물게
혈관계 장애	혈전색전증(폐색전증,		흔하지 않게

	심부정맥혈전증)**		
호흡기계, 흉부 및 종격동 장애	간질성 폐질환		알 수 없음
위장관계 장애	위장관계 증상(복통, 오심, 구토, 설사, 팽만)		흔하게
	췌장염*		흔하지 않게
		구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염	드물게
		구역, 위불쾌감, 설사	매우 드물게
간담도계 장애	트랜스아미나제 증가		흔하게
	담석증		흔하지 않게
	황달, 담석증의 합병증 (담낭염, 담관염, 담석산통 등)		알 수 없음
		빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승	드물게
		AST 상승, ALT 상승, γ-GT 상승, ALP 상승, LDH 상승	매우 드물게
내분비계 장애		알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬 (ACTH) 상승, 코르티솔 상승	드물게
		테스토스테론 저하	매우 드물게
피부 및 피하조직장애	중증 피부 반응(다형 홍반, 스티븐스-존스 증후군, 독성 표피 괴사용해)		알 수 없음
	피부 과민증(발진, 가려움증, 두드러기)		흔하지 않게
	탈모증		드물게
	광과민증		드물게
근골격계 및 결합조직장애	근육장애 (근육통, 근육염, 근경련 및 약화)		흔하지 않게
	신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해증		드물게
		횡문근융해증 근육병증	알 수 없음 알 수 없음
		근경련, 미오글로빈 상승	드물게
		CPK상승, 근육통, 무력감	매우 드물게
신장 및 요로계 장애		빈뇨, BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승	드물게
생식기계 및 유방장애	성기능 장애		흔하지 않게
검사	혈중 호모시스테인 수치 증가***		매우 흔하게
	혈뇨 증가		드물게
기타		두근거림, 피로감, 피부동통,	드물게

		화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증, 난청, 노잠혈, 노산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 차색노	
		권태감, 항핵항체의 양성화	매우 드물게
		탈모	알 수 없음
과민증		두드러기	드물게
		발진, 가려움증	매우 드물게
		홍반	알 수 없음

취장염

* 제 2형 당뇨 환자 9795명을 대상으로 실시한 무작위배정, 위약 대조 임상시험인 FIELD 연구에서 위약군보다 페노피브레이트군에서 취장염 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였다 (0.5% vs 0.8%; P=0.031).

혈전색전증

** FIELD 연구에서 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7%(32/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.1%(53/4895명); p=0.022)가 보고되었으며, 심부 정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4% (67명/4895명); p=0.074)가 보고되었다.

혈중 호모시스테인 수치 증가

*** FIELD 연구에서 페노피브레이트를 투여한 환자의 혈중 호모시스테인 수치가 평균 6.5 $\mu\text{mol/L}$ 상승하였고 이는 페노피브레이트 중단 후에 회복되었다.

다음의 이상반응은 일부 스타틴계 약물에서 보고된 것들이다.

- 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 비노생식기계 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병 ; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증

피타바스타틴칼슘의 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위해 6년 동안 5,659명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234명/5,659명, 315건)로 보고되었다.

① 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.19%(124명/5,659명, 171건)로, ALT증가 0.76%(43명/5,659명, 43건), 저색소성 빈혈 0.44%(25명/5,659명, 25건), AST증가 0.42%(24명/5,659명, 24건), CPK증가 0.16%(9명/5,659명, 9건), 근육통 0.12%(7명/5,659명, 7건) 순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물유해반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.

- 전신: 얼굴부종, 부종, 팔부종, 과민성
- 신경계: 두통, 어지러움, 피부저림
- 정신계: 불면, 수면장애, 식욕상실
- 순환계: 혈압상승, 가슴불편감
- 근골격계: 무력증
- 위장관계: 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
- 간담도계: γ -GT증가
- 대사 및 영양: LDH증가, ALP증가
- 피부 및 부속기관: 가려움증, 두드러기
- 혈액: 혈소판감소증
- 요로계: 혈중크레아티닌증가, BUN증가

② 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.74%(42명/5,659명, 46건)로 이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 혈압상승 0.07%(4명/5,659명, 4건), 피부저림 및 가슴불편감 각각 0.02%(1명/5,659명, 1건)이었다.

③ 신장에 환자에서 유해사례 발현율이 14.01%(44명/314명, 62건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.83% (34명/314명, 45건)이었고 저색소성빈혈이 6.37%(20명/314명, 20건)로 높게 관찰되었다.

④ 시판 후 조사 기간동안 보고된 자발보고에서 횡문근융해증이 1명에서 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 투여 전 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심장병에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려한다.

2) 투여 중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고 3개월 이내에 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.

3) 수술이 계획된 경우에는 며칠 전부터 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 주요한 임상적 또는 수술적 상황이 발생한 경우에도 이 약을 일시적으로 중단해야 한다.

4) 간장애

피타바스타틴 또는 페노피브레이트를 투여받은 일부 환자에서 트랜스아미나제 수치 증가가 보고되었다. 이들 대부분은 경증으로 교정치료 및 관련조치 없이 회복되었다.

이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제의 수치를 모니터링 해야 하며 투여 첫해에는 매 3개월 마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야 하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

간염을 나타내는 증상(예. 황달, 가려움증)이 나타나고 실험실적 검사로 진단이 확정되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

이 약은 과도한 알코올 복용 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

5) 췌장염

페노피브레이트를 투여하는 환자들에서 췌장염이 보고되었다. 이는 중증의 고트리글리세라이드 혈중 환자에서의 치료 실패, 췌장 효소가 증가한 환자 또는 담관 폐색을 동반하는 담도 결석 또는 담즙 침전물 형성으로 인한 이차적 현상으로 나타날 수 있다.

6) 신장애

이 약은 중등도 ~ 중증의 신장애 환자에게 투여 금기이다.

이 약을 추정사구체여과율 60~89 mL/min/1.73m² 인 경증의 신장애 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

페노피브레이트 단독투여 또는 스타틴과 병용투여한 환자들에서 혈중 크레아티닌의 가역적 상승이 보고되었다. 이 약을 장기적으로 투여하는 환자의 경우 혈중 크레아티닌 농도가 상승할 수 있으므로 지속적으로 이에 대해 모니터링 하도록 한다.

크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 크레아티닌 측정은 이 약 투여 시작 후 처음 3개월간 실시하고 그 이후에는 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

7) 간질성 폐질환

일부 스타틴계 및 피브레이트계 약물 투여 시, 특히 장기간 투여하는 경우에 간질성 폐질환이 보고되었다. 그 증상으로는 호흡곤란, 객담을 동반하지 않는 마른기침 및 일반적인 건강악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 만약 환자에게 간질성 폐질환으로의 진행이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

8) 당뇨

혈당을 상승시키는 약물인 스타틴류와 당뇨 고위험군 환자들은 당뇨 치료가 적절하더라도 고혈당을 유발할 수 있다. 그러나 스타틴으로 인한 혈관계 위험의 감소가 이러한 위험을 상회

하므로 이는 스타틴 투여를 중단할 이유가 될 수 없다. 당뇨에 대한 위험요인(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI > 30kg/m², 트리글리세이드의 상승, 고혈압)이 있는 환자들은 치료지침에 따라 임상적으로 그리고 생화학적으로 모니터링 해야한다.

9) 정맥혈전색전증

FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 페노피브레이트 투여군 1.1%; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4% (67명/4895명); p=0.074)가 보고되었다. 정맥혈전증의 발생 위험성의 증가는 증가된 호모시스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 정의되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.

10) 담석증

페노피브레이트는 담즙 내로 콜레스테롤 분비를 증가시킬 수 있으며, 이는 담석증을 유발시킬 수 있다. 만약 담석증이 의심된다면, 담낭 시험(gallbladder studies)으로 확인한 후, 담석이 발견되면 이 약 투여를 중단해야 한다.

11) 페노피브레이트는 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 그러나 피타바스타틴 시판 후 경험에 따르면 때때로 어지럼증이 보고되었다. 따라서 이 약을 투여중인 환자는 운전 및 기계 조작 시 어지럼증이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

12) 면역매개성 괴사성 근육병증

스타틴제제를 복용 중이거나 중단한 환자에서 면역매개성 괴사성 근육병증이 매우 드물게 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 임상적 특징으로 지속적인 근위근 약화와 혈청 크레아틴키나아제(CK)의 증가를 나타내며, 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

6. 상호작용

1) 피타바스타틴과 페노피브레이트 간의 상호작용

피타바스타틴 2mg과 페노피브레이트 160mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 페노피브레이트 존재 하에서 피타바스타틴의 C_{max}, ss는 약 1.3배로 증가하였다.

2) 피타바스타틴의 상호작용

① 사이클로스포린

피타바스타틴은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다. (CYP2C9에 의해 약간 대사된다.) 사이클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중 농도가 상승 (Cmax 6.6배, AUC 4.6배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증 등의 중대한 이상반응이 발현하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.

② 피브레이트계 약물

피브레이트계 약물 (예, 겐피브로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

③ 니코틴산

니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉각 투여를 중지하여야 한다.

④ 콜레스티라민

콜레스티라민과 병용에 의해 이 약의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스티라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

⑤ 에리스로마이신

에리스로마이신과 병용투여시 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타날 수 있다. 자각 증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 악화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

⑥ 리팜피신과 병용시 이 약의 Cmax가 2.0배, AUC가 1.3배로 상승했다는 보고가 있다.

3) 페노피브레이트의 상호작용

① HMG-CoA 환원효소저해제

피브린산 유도체와 HMG-CoA 환원효소저해제와의 병용 사용은 횡문근융해증, 현저하게 상승된 크레아티닌키나아제(CK) 레벨 및 급성 신부전의 높은 원인이 되는 미오글로빈뇨를 갖는 수많은 사례가 보고되었으므로 HMG-CoA 환원효소저해제(로바스타틴 등)와 병용투여시 횡문근융해증의 가능성이 증가할 수 있으므로 주의하고 가능하면 병용투여를 피하는 것이 바람직하다.

② 경구 혈액응고저지제

쿠마린-형 혈액응고저지제를 증강시켜 프로트롬빈시간/INR을 연장시키므로 이 약과 경구 혈액응고저지제를 병용하는 경우 주의를 해야 한다. 혈액응고저지제의 용량은 출혈 합병증을 방지하는데 요구되는 프로트롬빈시간/INR을 유지할 수 있도록 감량해야 한다. 프로트롬빈시

간/INR이 안정화 될 때까지 빈번한 프로트롬빈시간/INR 측정이 권장된다.

③ 설포닐요소계 혈당강하제

설포닐요소계 (예, 글리벤클라미드, 글리메피리드) 와 병용시 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타났다는 보고가 있으며, 병용하는 경우 혈당치, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

④ 요산치료제

페노피브레이트는 요산배설작용이 있으므로 요산치료제와 병용 투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다.

⑤ 경구용 피임약

경구용 피임약(에스트로겐제제)은 혈중 지질농도를 증가시킬 수 있으므로 페노피브레이트와 병용투여하는 경우에는 의사와 상의한다.

⑥ 말레인산수소퍼헥실린, MAO 저해제 등 간독성의 위험이 있는 약물과 병용투여하지 않는다.

⑦ 면역억제요법 중인 장기이식 환자에서 페노피브레이트의 병용 투여시 드물게 혈청 크레아티닌치 상승을 수반하는 가역적인 신기능 손상이 보고되어 있으므로 이러한 경우에는 신기능을 면밀히 관찰하고 실험실적 검사 결과 이상이 확인되면 투여를 중지한다.

4) 음식물 상호작용

음식물이 페노피브레이트의 생체이용률을 증강시키기 때문에 이 약은 반드시 음식과 함께 복용하여야 한다. 따라서 이 약은 식후 즉시 복용하도록 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 피타바스타틴칼슘을 함유하고 있으며 피타바스타틴칼슘은 임부에게 투여금기이다. 따라서 이 약은 임부에게 투여하지 않는다.

피타바스타틴칼슘

피타바스타틴칼슘은 임부에게 투여 금기이다. 임부에서의 안전성은 확립되지 않았다. 피타바스타틴칼슘을 모체에 투여하는 것은 태아에서 콜레스테롤 합성의 전구체인 메발론산염의 수준을 감소시킬 수 있다. 이러한 이유로 임부, 임신을 계획중인 여성 또는 임신이 의심되는 여성에게 피타바스타틴칼슘을 투여해서는 안된다. 임신 기간 동안 또는 임신이 아니라고 판명 될 때까지 피타바스타틴칼슘 투여를 반드시 중단해야 한다.

페노피브레이트

임신한 여성의 페노피브레이트 투여에 대한 적절한 자료는 없다. 임신중(특히 임신 3개월 이후)에 투여시 태아에 축적되어 태아독성을 유발할 위험성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.

2) 수유부

동물실험(암컷 쥐)에서 페노피브레이트의 모유로의 이행이 보고되었다. 페노피브레이트, 피타바스타틴칼슘 그리고/또는 그 대사체가 사람 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았으므로 수유부에게 이 약을 투여하지 않는다.

3) 생식

이 약이 생식에 미치는 영향에 대한 임상적 자료는 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 신기능이 감소하여 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73m² 미만인 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 해독제는 알려져 있지 않다. 이 약의 과량투여가 의심된다면 필요에 따라 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다.

피타바스타틴칼슘

피타바스타틴칼슘 과량투여에 대해 입증되지 않은 사례들만 보고되었다. 대부분의 경우, 피타바스타틴칼슘의 과량투여와 관련된 증상들은 보고된 바 없다. 과량투여에 대한 특별한 치료는 없으며 피타바스타틴칼슘의 높은 단백결합률로 인해 혈액투석을 실시할 필요는 없다.

페노피브레이트

페노피브레이트 과량투여에 대해 입증되지 않은 사례들만 보고되었다. 대부분의 경우, 페노피브레이트 과량투여와 관련된 증상들은 보고된 바 없다. 페노피브레이트는 단백결합률이 높으므로 혈액 투석에 의해 제거되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

(2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타

개의 경구 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 피타바스타틴에 대한 백내장의 발현이 나타났다. 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 피타바스타틴칼슘과 페노피브레이트과립을 포함하고 있다.

- 피타바스타틴칼슘은 HMG-CoA 환원효소 억제제로서 HMG-CoA 환원효소 억제를 통해 메발론산의 합성을 저해하여 체내 LDL-콜레스테롤 생성을 억제한다.
- 페노피브레이트는 피브린산 유도체로 중성지질을 감소시키고 LDL-콜레스테롤을 밀도는 더 낮으면서 크기는 더 큰 입자로 만든다.

2) 약동학적 정보

피타바스타틴칼슘 2밀리그램과 미세화페노피브레이트 160밀리그램의 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 시험이 수행되었다. 3×6 교차시험으로 건강한 성인에게 5일간 식후 반복 경구투여하여 혈중 피타바스타틴 및 페노피브릭산의 농도를 측정된 결과, 피타바스타틴의 농도는 비교평가 항목치(AUC_{τ} 및 $C_{max,ss}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUC_{τ} 의 평균치 차의 90% 신뢰구간은 생물학적동등성 기준범위 내에 있었으나 $C_{max,ss}$ 의 평균치 차의 90% 신뢰구간의 하한은 생물학적동등성 기준범위 이내이나, 상한은 기준범위를 다소 초과하였다. 페노피브릭산의 농도는 비교평가 항목치(AUC_{τ} 및 $C_{max,ss}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

복합제인 이 약(피타바스타틴칼슘 2밀리그램 및 페노피브레이트과립 160밀리그램)과 피타바스타틴칼슘정 2밀리그램 및 미세화페노피브레이트캡슐 160밀리그램의 병용투여시의 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 생물약제학 시험이 수행되었다. 2×2 교차시험으로 건강한 성인에게 식후 단회 투여하여 혈중 피타바스타틴과 페노피브릭산의 농도를 측정된 결과, 피타바스타틴의 농도는 비교평가 항목치(AUC_{last} 및 C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUC_{last} 의 평균치 차의 90% 신뢰구간은 생물학적동등성 기준범위 이내이나, C_{max} 의 평균치 차의 90% 신뢰구간의 하한은 생물학적동등성 기준범위를 다소 벗어났으며, 상한은 기준범위 내에 있었다. 페노피브릭산의 농도는 비교평가 항목치(AUC_{last} 및 C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성과 안전성은 복합형 이상지질혈증 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행, 치료적 확증 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자에게 도입기 (Run-in) 동안 피타바스타틴칼슘정 2밀리그램을 1일 1회 4주간 투여한 후 복합형 이상지질혈증이 적절히 조절되지 않은 환자 347명이 무작위배정(시험군: 174명, 대조군: 173명)되어 이 약(피타바스타틴칼슘정 2밀리그램 및 페노피브레이트과립 160밀리그램) 또는 피타바스타틴칼슘정 2밀리그램을 투여 받았다. 시험약 혹은 대조약을 1일 1회 8주간 투여한 이후 복합형 이상지질혈증에 대한 증상 조절 효과 및 안전성을 비교 평가하였다.

일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 non-HDL-C 평균 변화율을 확인한 결과 시험군에서 $-7.38 \pm 22.47\%$ 로 나타났고 대조군에서 $5.07 \pm 21.77\%$ 로 나타났다. 시험군이 대조군에 비해 변화율 차이가 더 컸으며 이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.0001$).

[기저치 대비 8주 후 non-HDL-C의 변화량]

8주 후 % 변화량	시험군 (N=171)	대조군 (N=168)
평균±표준오차	-7.38 ± 22.47	5.07 ± 21.77
변화량의 차이 (시험군-대조군)	-12.45	-
95% 신뢰구간 (변화량의 차이)	(-17.18, -7.72)	-
p 값	<0.0001	

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 피타바스타틴칼슘

* 주성분 제조원 : 에이치엘지노믹스(주)

- 주소 : 경기도 용인시 처인구 원삼면 보개원삼로 1552

- DMF 등록번호 : 94-1-ND

○ 페노피브레이트과립

* 주성분 제조원 : ATHENA DRUG DELIVERY SOLUTIONS PVT. LTD

- 주소 : Plot No. A1 to A5, MIDC, Chemical Zone, Ambernath(W)

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 나목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2019.04.03. ~ 2025.04.02.(6년)
 - 재심사신청기간: 2025.04.03. ~ 2025.07.02.

- (위해성관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2, [별표 6의2]에 따라 RMP 대상임

1.5 개량신약 지정 여부

- 동 품목은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제2조 제9호가목 (이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 및 배합비율이 다른 전문의약품) 및 '개량신약 인정 및 우선·신속 심사제도 운영 지침'의 세부인정기준 1에 따라 개량신약으로 지정함.
 - 신청품목은 스타틴 단일치료(피타바스타틴)로 LDL-C는 적절히 조절되지만 중성지방 수치는 높은 복합형이상지질혈증 환자에서 페노피브레이트를 추가한 2제 복합제(피타바스타틴/페노피브레이트) 사용에 의한 non-HDL-C 감소를 목적으로 개발된 새로운 조성 복합제 자료제출의약품 제조판매품목 허가 신청 건임.
 - 관상동맥심질환(CHD)에 대한 고위험군 환자 중 스타틴 단독요법(피타바스타틴 2mg)으로 LDL-C는 적절히 조절되나, 중성지방은 조절되지 않는 복합형 이상지질혈증 환자에게 시험약(피타바스타틴/페노피브레이트 2제 복합제)과 대조약(피타바스타틴 단일제) 투여 시 안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 국내 3상 임상 시험에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 non-HDL-C 감소율(%)에 대한 개선 효과가 입증되었음.

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전검토

- 기준 및 시험방법에 관한 자료
 - * 접수번호: 20160047573, 접수일 : 2016.03.17.
 - 결과 : 적합(의약품심사조정과-5308, 2016.08.09.)

○ 안전성·유효성에 관한 자료

* 접수번호: 20180125136, 접수일 : 2018.5.31.

- 결과 : 보완(의약품심사조정과-4747, 2018.07.31.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준 및 시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.07.30.				
보완요청 일자		2018.10.30.	2018.10.30.		
보완접수 일자		2019.03.28.	2019.03.28.		
최종처리 일자	2019.04.03.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출 의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제→복합제)

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																비고														
		2								3				4					5		6											
		가				나				가		나		가	나	다	라		마	바	가	나	다	가	나	7	8					
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나	7	8	
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	△	△	x	x	x	△	○	*	*	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	X	X	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	1) ICH M3(R2)에 근거하여 단회투여독성시험 면제 2) 동 규정 제28조제4항에 따라 효력시험 면제																															

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
- 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
- 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 생물약제학 시험보고서
 - 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 약동학(PK) 시험보고서
 - 약력학(PD) 시험 보고서
 - 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 외국의 사용현황 등에 관한 자료
 - 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
 - 위해성관리계획(RMP)

[심사자 종합의견]

- 제출한 치료적 확증 임상시험은 총 24주(치료기 8주+ 장기안전성평가 16주) 투여로 계획된 시험으로, 8주 투여시 non-HDL-C에 대하여 대조군(피타바스타틴 단독 투여군)에 비하여 시험군의 임상적 유의성을 입증하였다.
- 다만, 대조군에서 임상시험기간 동안 LDL-C의 증가, HDL-C의 감소 등이 관찰되어 고찰이 필요하며, 연장기의 지질수치에 대한 제시가 이루어져야 함
- 이상반응 검토를 위하여 추가자료가 제시되어야 함
- 임상약리시험에서 피타바스타틴과 페노피브레이트는 유의한 약동학적 상호작용을 나타내지 않았으나, 피타바스타틴의 C_{max}가 1.36배로 증가하였다. 스타틴계 약물과 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 경우 근병증의 증가가 알려져 있으므로, 피타바스타틴의 최고 혈중농도 증가에 대하여 허가사항에 기재할 필요가 있다.
- 피타바스타틴 2mg과 페노피브레이트 160mg에 대하여 단일제 병용투여와 복합제간 생물학적동등성을 입증하고자 표준식이 조건에서 단회 교차시험을 실시하였으나, 피타바스타틴의 C_{max}의 95% CI가 0.751~0.959(T/R 0.848)로 동등성을 입증하지 못하였다. 동일질환 복합제로서 복합제를 이용한 치료적 확증 임상시험에서 임상적 유의성을 입증하였으므로 품목허가는 가능하나, 용법용량에 관련 사항을 기재할 필요가 있다.
- 랫드를 대상으로 한 4주 및 13주 반복투여 독성시험 결과, 복합제 투여군에서 새로운 독성학적 현상과 복합제 투여 시 상승작용이 관찰되지 않았고, 복합제와 단일제 간 독성 차이는 보고되지 않았다.
- 위해성 관리 계획 제출 대상 의약품으로, 관련 규정에 따라 규명된 위해성, 잠재적 위해성을 재설정하여 위해성 관리계획이 수정되어야 한다.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 스타펜캡슐
- 주성분: 피타바스타틴/페노피브레이트 2/160 mg
- 약리작용 기전
 - 피타바스타틴 : 콜레스테롤 생합성의 율속 단계인 HMG-CoA Reductase의 경쟁적 저해
 - 페노피브레이트 : PPAR α 활성화로 LPL(lipoprotein lipase) 매개성 지방분해 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 스타펜캡슐은 피타바스타틴과 페노피브레이트의 복합제로 복합형 고콜레스테롤혈증의 식이요법의 보조제로 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인환자에서 피타바스타틴 2mg 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료
- 유사 복합제

성분명	프라바스타틴/ 페노피브레이트	심바스타틴/ 페노피브레이트(미분화)
제조사	유영제약	한국에보트
제품명	프라바페닉스	콜립정
용량	40/160	20/145, 40/145
적응증	관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인환자에서 프라바스타틴 40mg 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료	심혈관계질환 고위험 성인 환자에서 심바스타틴 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료
용법	· 1일 1회 1캡슐을 저녁식사시 복용	· 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 저녁에 복용

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 스타틴계 약물과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 경우 근병증 등의 위험이 증가한다고 알려져 있음. 다만, 페노피브레이트의 경우에는 스타틴과 병용투여시에도 근육병증의 위험이 높지 않아 병용이 선호됨(이상지질혈증 치료지침)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 1) 기준 및 시험방법 사전검토(접수번호 20160047543호, 2016.3.17.)

2) 안전성·유효성 사전검토(접수번호 20180125136호, 2018.5.31.) : 3상 임상시험 결과보고서

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

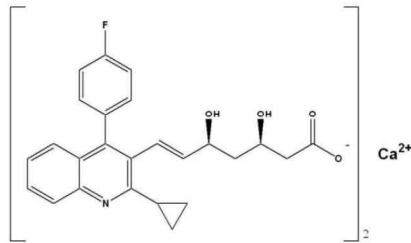
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

1) 명칭 : 피타바스타틴칼슘

- 분자식 : $C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8$ (MW : 880.98)

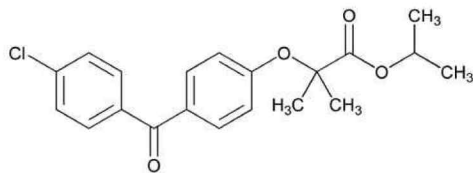
- 구조식 :



2) 명칭 : 페노피브레이트

- 분자식 : $C_{20}H_{21}ClO_4$ (MW : 360.83)

- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

● 피타바스타틴칼슘(별규)

■ 정상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH	■ 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타)						
■ 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분					
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	■ 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			

● 페노피브레이트(별규)

■ 정상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	<input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)						
■ 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분					
<input type="checkbox"/> 특수시험	■ 기타시험	■ 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시정치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 피타바스타틴칼슘: DMF 등록 원료
- 페노피브레이트과립: 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질 PIP(PVC/Al)	결과
장기보존시험	25℃/60% RH		기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준에 적합하며, 유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 36개월 장기보존, 6개월 가속시험 자료에 근거하여 「의약품등의 안정성시험 기준」 제5조에 따라 제조일로부터 36개월의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

- 4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

· 4주 및 13주 반복투여 독성시험자료 제출

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 「의약품등의 독성시험기준(식약처 고시 제2017-71호, 2017.8.30.)」 제4조제2항에 따라 3개월 반복투여독성시험자료로서 같음

시험종류	종 및 계통 (군당 개체수)	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	study #
단회투여 독성시험	랫드 (군당 ♂5, ♀5)	PO	단회	총 5개군 · G1: 0 · G2: P/F 3.09/246.91 · G3: P/F 6.18/493.83 · G4: P/F 12.35/987.65 · G5: P/F 24.70/1975.30	○ (캠온)	10-RA-305 (2010.09.27.)
반복투여 독성시험	랫드 (군당 ♂5, ♀5)	PO	4주	총 7개군 · G1: 0 · G2: P 12.35 · G3: F 987.65 · G4: P/F 0.19/15.43 · G5: P/F 0.77/61.73 · G6: P/F 3.09/246.91 · G7: P/F 12.35/987.65	× (캠온)	10-RR-421P (2010.11.10.)
	랫드 (군당 ♂10, ♀10) *회복군 (군당 ♂5 ♀5)	PO	13주 +4주	총 4개군 · G1*: 0 · G2: P/F 0.12/9.88 · G3: P/F 0.24/19.76 · G4*: P/F 0.49/39.51	○ (캠온)	13-RR-142 (2014.4.14.)
	랫드 (군당 ♂10, ♀10) *회복군: (군당 ♂5 ♀5) 독성동태군 (군당 ♂6, ♀6)	PO	13주 +4주	총 6개군 · G1*: 0 · G2: P/F 0.38/30 · G3: P/F 0.63/50 · G4*: P/F 1.0/80 · G5*: P 1.0 · G6*: F 80	○ (캠온)	16-RR-137 (2017.4.27.)
<p>* P : Pitavastatin Calcium , F : Fenofibrate * P : F = 1 : 80 (w/w) * G1 : 부형제대조군 (Corn oil)</p>						

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- [10-RR-421P] 랫드에서 Pitavastatin Calcium, Fenofibrate 혼합물의 4주 반복 경구투여 DRF 시험
- 시험물질 투여가 동물 상태에 유의적인 영향을 미쳤을 것으로 예상됨

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- 4주 DRF 시험을 통해, 13주 반복독성시험에서는 Pitavastatin Calcium/Fenofibrate 0.77(0.74)/61.73 mg/kg/day를 고용량군으로 설정해야 할 것으로 판단됨

- [13-RR-142] 랫드에서 Pitavastatin Calcium, Fenofibrate 혼합물의 13주 반복 경구투여 독성시험 및 4주 회복시험

- 일반증상 관찰 결과, 시험물질 투여군 수컷 및 G3 투여군 암컷에서 시험물질 고유의 성질에 대한 반사적인 행동으로 사료되는 유연이 관찰됨

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [16-RR-137] 랫드에서 Pitavastatin Calcium, Fenofibrate 혼합물의 13주 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험
 - 체중 및 증체량 감소(G2~G4, G6 주요군 수컷/G4, G6 회복군 수컷)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- 무독성량(NOAEL): 수컷 30.38 mg/kg/day, 암컷 81 mg/kg/day

4.2.3. 유전독성시험

- 해당없음

4.2.4. 생식발생독성시험

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 시험물질과 관련된 변화로 수컷에서의 체중 및 증체량 감소, 수컷에서의 NEU 감소, 암수 모두에서 ALP 증가 및 양측 신장 및 간장의 절대 및 상대증량의 증가가 관찰됨. 조직병리학적 검사에서 간장의 간세포비대와 부신의 사구충공포화는 적응변화로 판단되며, 시험물질에 의한 표적장기는 관찰되지 않음.
- 혈액학적, 혈액생화학적, 장기증량 검사에서 유의하게 관찰된 수치들은 (주)캠은 historical control data의 정상범위 이내의 변화 또는 용량-반응 상관성이 관찰되지 않았으므로 시험물질에 의한 독성학적 의미가 없는 것으로 판단됨
- 복합제 투여군에서 새로운 독성학적 현상과 복합제 투여 시 상승작용이 관찰되지 않았고, 복합제와 단일제 간 독성 차이는 없는 것으로 사료되나, 독성동태 결과 피타바스타틴은 증용량 및 고용량 수컷에서, 페노피브레이트는 모든 용량의 암수에서 축적성을 나타내고 있어 반복투여로 인해 수컷에서의 독성이 높은 것으로 판단됨. 무독성량은 수컷은 30.38 mg/kg/day (P/F 0.38/30 mg/kg/day), 암컷은 81 mg/kg/day(P/F 1.0/80 mg/kg/day)로 설정함이 타당하다고 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건, 3상 1건

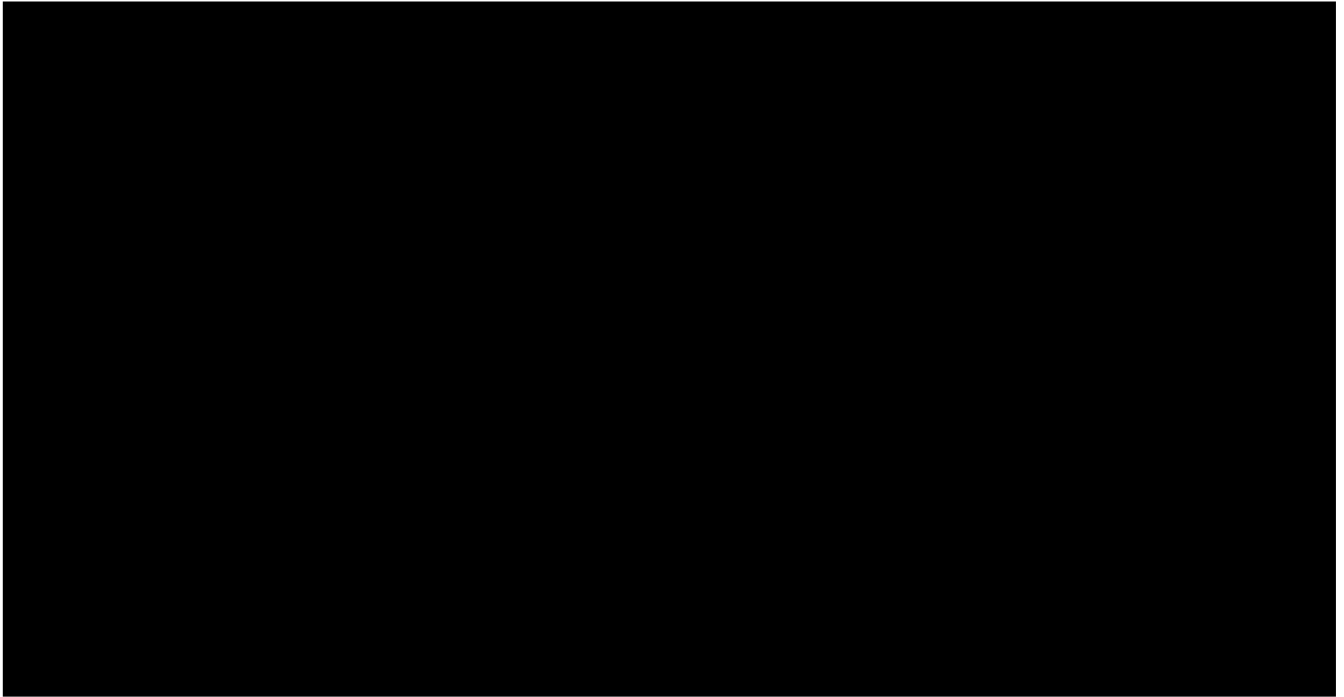
시험종류	시험번호	보고서 위치	시험목적	시험디자인 및 대조군	시험약, 용량, 경구투여	시험대상자 수	건강한 시험대상자 또는 환자	투여기간	진행상태 및 보고서 형태
DDI	HL-PIF-101	Vol. 5, Sec 5.3.1.2 study-report-1	약동학적 특성 비교 평가	공개, 부작용배경, 반복투여	1,2,3기 중 해당 투여군에 따라 micronized fenofibrate 160mg 1 캡슐 단독투여, pitavastatin Ca 2mg 1정 단독투여 또는 micronized fenofibrate 160mg 1 캡슐 및 pitavastatin Ca 2mg 1정 병용투여	24명	건강한 시험대상자	5일 반복	완료; 최종보고서
식후 PK	HL-PIF-103	Vol. 5, Sec 5.3.1.2 study-report-2	약동학적 특성 비교 평가	공개, 부작용배경, 단회투여, 2x2 교차시험	시험군 리바슈프릴®캡슐 160/2mg(micronized fenofibrate/pitavastatin Ca)	40명	건강한 시험대상자	단회	완료; 최종보고서
임상 3상	HL-PIF_301	Vol. 5, Sec 5.3.5 study-report-1	유효성 및 안전성 비교 평가	다기관, 부작용배경, 이중눈가림, 평행,	시험군 HL-PIF (Pitavastatin Ca 2 mg / Fenofibrate 160 mg)+리바로정 2 mg 위약 대조군 리바로정 2 mg (Pitavastatin Ca 2 mg) + HL-PIF 위약,	총 343명 -시험군: 172 -대조군: 171	관상동맥심혈관(CHD)에 대한 고위험군 환자 중 스타틴 단독요법으로 LDL-Cholesterol 수치는 적절히 조절되나, 다른 지질인자(중성지방, HDL-Cholesterol 등)이 적절히 조절되지 않는 복합형 이상지질혈증 환자	치료기 8주, 연장기 16주	완료; 최종보고서

6.2. 임상시험자료집 개요

- [HL-PIF-103] 식후 단회 투여한 복합제(리바슈프릴캡슐160/2mg)와 단일제 병용투여(리필펜캡슐 160mg과 리바로정2mg)의 약동학적 파라미터는 유사하였다.

* 표준식이 후 단회 투여(군당 20명), 2×2 교차시험

[REDACTED]



6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 해당 없음

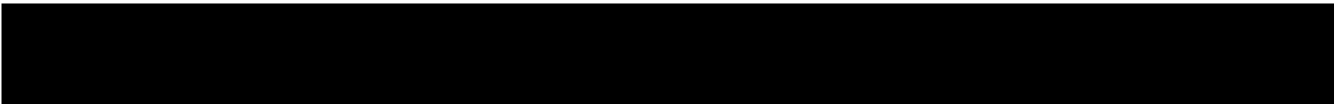
6.3.2. 내인성 인자에 대한 PK

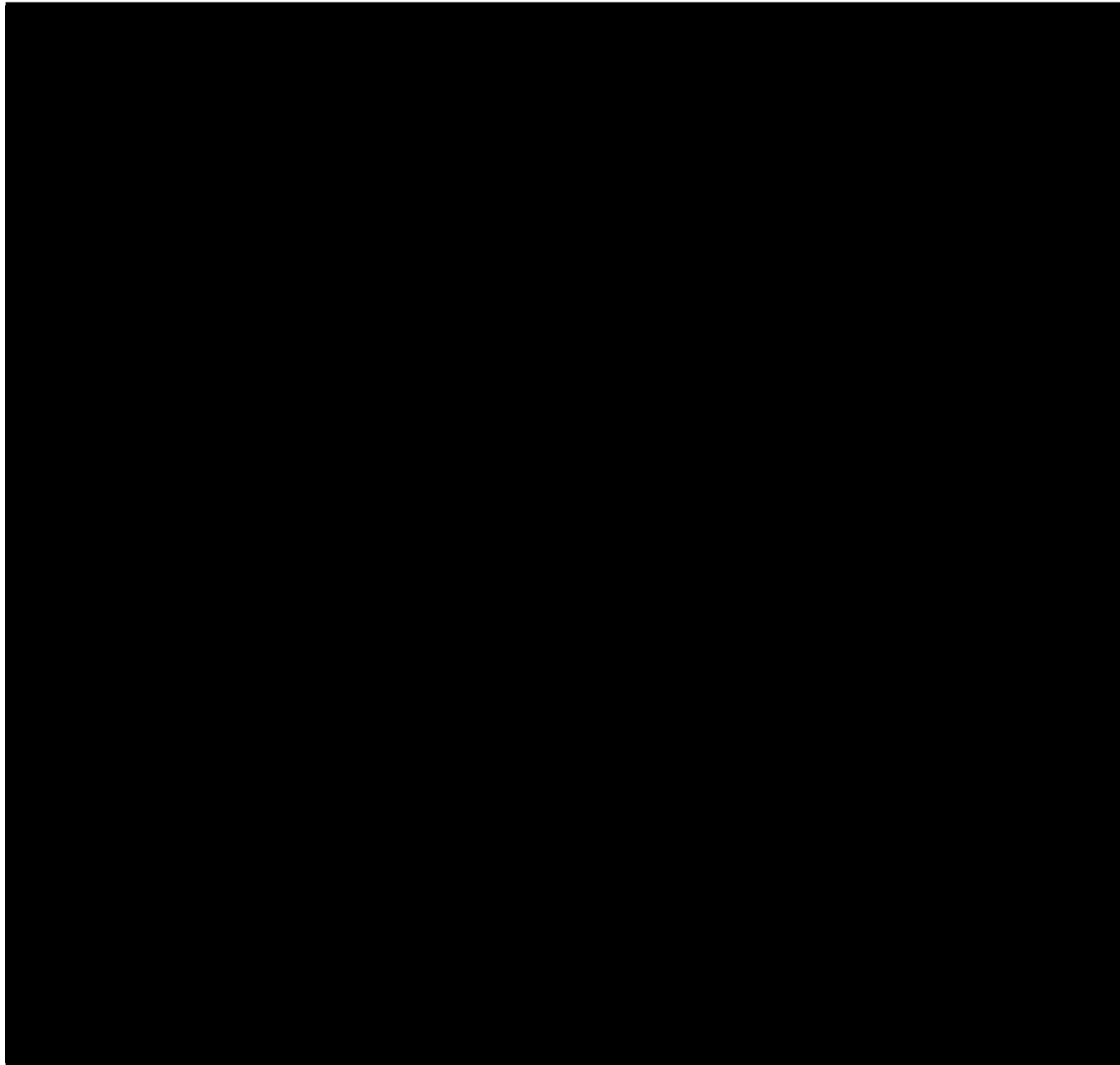
- 해당 없음

6.3.3. 외인성 인자에 대한 PK

- [HL-PIF-101] 5일간 식후 반복 투여한 피타바스타틴(리바로정)과 페노피브레이트(리필펜캡슐)의 약물상호작용시험(피타바스타틴 2mg, 페노피브레이트 160mg)에서 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

* 식후(일반식) 5일 반복 투여(군당 20명), 6×3 교차시험





6.3.4. 집단 약동학시험

- 해당 없음

6.3.5. 약력학시험(PD)

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

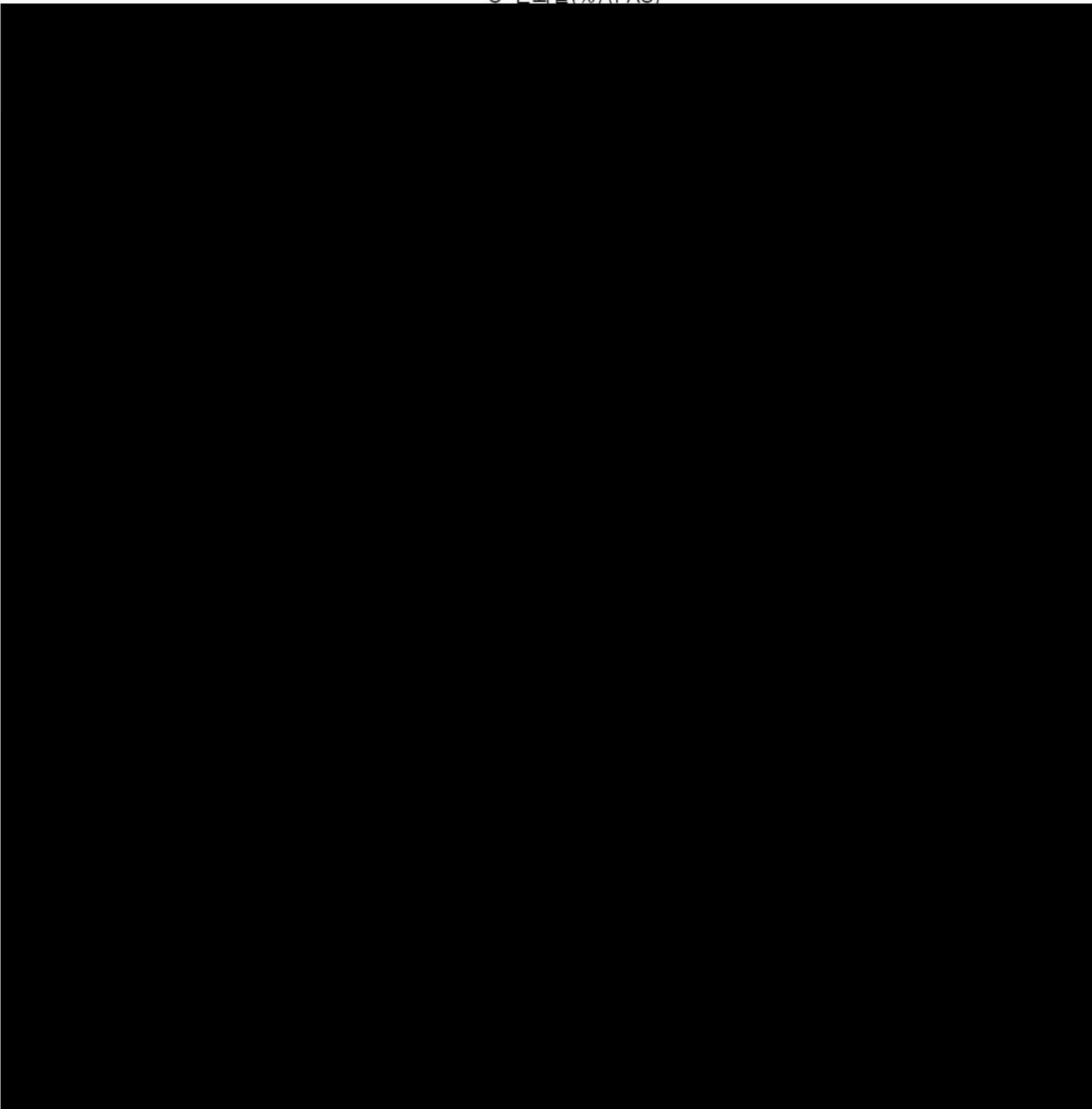
6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

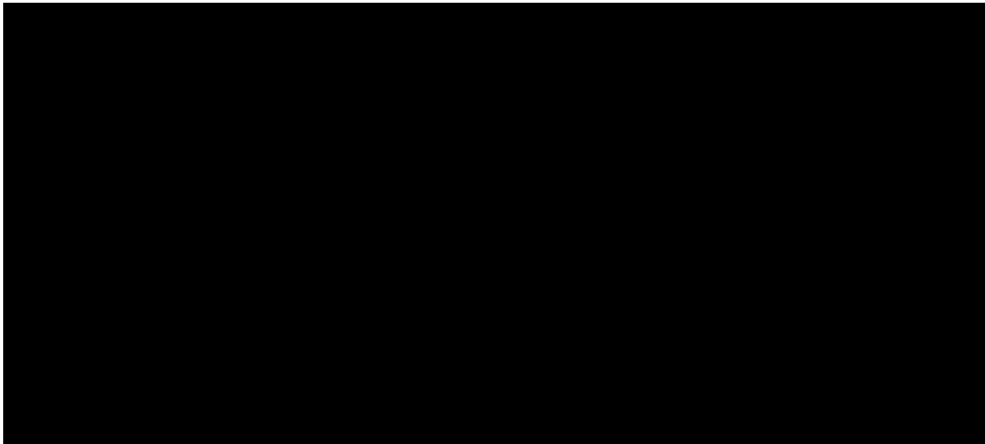
- 1건의 치료적 확증 임상시험 실시

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [HL-PIF_301] 관상동맥심질환 고위험군에 해당하는 환자 중 피타바스타틴 2mg 단독투여시 LDL-C는 적절히 조절되나 TG가 조절되지 않는 복합형 이상지질혈증 환자를 대상으로 8주의 치료기, 16주의 장기연장기를 가지는 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 평행군 시험
- 8주간 1일 1회 피타바스타틴 2mg 또는 피타바스타틴/페노피브레이트 2/160 mg 복합제를 투여한 결과, 1차 평가변수인 기저치 대비 8주 후 non-HDL-C에서 위약대비 우월성 입증

Table 11.1 일차 유효성 평가: 베이스라인(방문 2) 대비 8주(방문 5) 후의 non-HDL-C 변화율(%) (FAS)





6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험에서 8주간의 유효성 평가시 복합제 투여군에서 피타바스타틴 단일제 투여군에 비하여 non-HDL-C 감소율에서 우월성을 입증함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 24주 투여시까지 안전성 양상은 두 가지 주성분에 대한 각 단일제의 안전성 범위 이내로 새로운 안전성 정보는 수집되지 않았다.
- 다만, 약물과의 인과관계가 없음으로 판단한 이상반응이 다수(중대한 이상반응 중 하나인 독성 간염 포함)이므로 인과관계 평가에 대한 근거자료 검토가 필요하며
- 증례기록서 등 환자의 안전성 평가에 필요한 자료가 제출되지 않아 보완 요구된다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- 해당 없음

6.6 가교자료

- 해당 없음

6.6.1 가교시험

- 해당 없음

6.6.5 ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당 없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당 없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 8주 투여시 대조군(피타바스타틴 단일제 투여군)에 비하여 시험군(피타바스타틴/페노피브레이트 복합제 투여군)의 non-HDL-C의 개선 효과를 입증하였으나,
 - LDL-C, Apo B 증가, HDL-C 감소, TC 증가, 치료목표 달성률이 감소되어 이에 대한 고찰이 필요함
 - 또한, 연장기의 지질 수치와 관련하여 복합제 투여군의 치료효과가 유지되었는지 여부 및 단일제 투여군에서 복합제 투여군으로 전환한 환자에서 추가적인 지질 수치의 변화가 나타났는지 여부에 대한 고찰이 이루어져야 함
 - 제출된 치료적 확증 임상시험과 관련하여, 임상시험결과보고서 평가에 필요한 근거자료(시험대상자 증례기록서, 보고된 이상반응에 대하여 임상시험용약품과의 인과관계를 판단한 근거자료 등)가 제출되어 추가적인 평가가 이루어져야 함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 스타펜캡슐 vs 프라바페닉스캡슐 vs 콜립정*
- 스타펜캡슐 vs 리피딜슈프라정 vs 크레스토정**

* [붙임 1] 국내유사제품과의 비교 1 참조

** [붙임 1] 국내유사제품과의 비교 2 참조

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한림제약(주), 삼진제약(주), 동광제약(주), 한국프라임제약(주), 대원제약(주), 지엘파마(주), 안국약품(주), 동국제약(주)	허가일	2019.04.03.
제품명	스타펜캡슐, 뉴스타틴듀오캡슐, 피에프캡슐, 리페스틴캡슐, 업타바캡슐, 리로우펜캡슐, 페바로에프캡슐, 피타론에프캡슐	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	
주성분 및 함량	이 약 1캡슐 (436.01mg) 중, 피타바스타틴칼슘 2.0밀리그램, 페보피브레이트과립 241.51밀리그램		
효능·효과	관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인환자에서 피타바스타틴 2mg 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리 세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 근골격계 통증 및 근육통 - CPK 증가 - ALT 증가 - AST 증가 - γ-GT 증가	일반적인 의약품 감시 국내 시판 후 조사	허가 사항 첨부, 환자용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 횡문근융해증 - 급성신부전	일반적인 의약품 감시 국내 시판 후 조사	허가 사항 첨부, 환자용설명서

3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> - 6개월 이상 투여한 장기 환자 - 간 또는 신장 기능 장애를 가진 환자 - 특정집단에 대한 정보 : 소아 및 청소년, 임산부 및 수유부, 고령자(만 65세 이상), 초고령자(만 75세 이상 등) 등 	<p>일반적인 의약품 감시 국내 시판 후 조사</p>	<p>허가 사항 첨부, 환자용설명서</p>