

# 안전성 · 유효성 검토서

2006년 9월 7일

담당자	연구관	팀 장
엄정윤	이수정	최보경

① 신청자	한국엠에스디(주)	② 구분	자료제출의약품 (허가사항변경)
③ 제품명	이지트롤정(에제티미브)	④ 분류번호	218
⑤ 원료약품 (주성분)	분량	이 약 1정 (100 밀리그램) 중 에제티미브 10.0 밀리그램	
⑥ 신청 효능·효과	<p>1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C), 아포지단백 B (Apo B)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 단독투여하거나 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여한다.</p> <p>혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C), 저밀도지단백콜레스테롤 (LDL-C), 아포지단백 B (Apo B) 및 비-고밀도지단백 콜레스테롤 (non-HDL-C)를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서, 이 약을 Fenofibrate와 병용투여한다.</p> <p>2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 지질저하치료 (예, LDL apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다.</p> <p>3. 동형접합 시토스테롤혈증 (식물스테롤혈증) 동형접합 가족형 시토스테롤혈증 환자의 상승된 시토스테롤 및 캄페스테롤을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질</p>		

	<p>조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. (사용상의 주의사항 13. 기타, 고지혈증 치료지침 (NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조)</p> <p>이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인 (예를 들면, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C)을 증가시키는 약물 및 고밀도지단백 콜레스테롤 (HDL-C)을 감소시키는 약물 [progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid)을 배제해야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 트리글리세라이드(TG) 측정을 위한 지질검사를 실시해야 한다 트리글리세라이드 (TG) 레벨이 400 mg/dL 이상 (4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질측정을 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백 (LDL) 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.</p>
<p>⑦ 신칭 용법·용량</p>	<p>이 약을 투여하는 동안 표준 콜레스테롤 저하식을 계속해야 한다.</p> <p>이 약의 권장 투여량은 1일 1회 10 mg이며, 식사와 관계없이 투여한다. HMG-CoA 환원효소 저해제(원발성 고콜레스테롤혈증환자) 또는 Fenofibrate(혼합형 고지혈증환자)와 병용투여하는 경우, HMG-CoA 환원효소 저해제의 권장 초회용량에서 이 약과병용투여를 시작하며, 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여받고 있는 경우, HMG-CoA 환원효소 저해제의 용량을 유지하면서 이 약을 병용투여한다.</p> <p>간장애 환자에 대한 투여 경증의 간장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 내지 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것).</p> <p>신부전환자에 대한 투여 신부전환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>고령자에 대한 투여 고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.</p>

	담즙산결합수지와 병용투여 담즙산결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여후 4시간 이후에 이 약을 투여 해야 한다. (사용상의 주의사항 4. 상호작용 참조)
⑧ 신청 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 습기를 피하여 실온보관 (1~30℃), 제조일로부터 24개월
⑨ 기원 및 개발의 경위	
⑩ 약리작용 기전	소장의 장관벽에 국소작용하여 식이성 및 담즙성 콜레스테롤의 흡수 저해
⑪ 국내외사용현황	국내 : 이지트롤정(에제티미브) 2004.7.14
⑫ 관련조항	안유규정 제3조제2항제7호, 제5조제9항
⑬ 검토결과	시정적합 시정사항 : 효능, 효과, 용법, 용량, 사용상의 주의사항
※ 참고사항	제출자료목록 : 별첨

## <시정사항>

□ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

### 가. 효능·효과

#### 1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형)

원발성 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C), 아포지단백 B (Apo B)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 단독투여하거나 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여한다.

혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C), 아포지단백 B (Apo B) 및 비-고밀도지단백 콜레스테롤 (non-HDL-C)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서, 이 약을 페노피브레이트와 병용투여한다.

#### 2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 지질저하치료 (예, LDL apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다.

#### 3. 동형접합 시토스테롤혈증 (식물스테롤혈증)

동형접합 가족형 시토스테롤혈증 환자의 상승된 시토스테롤 및 캠페스테롤을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로 투여한다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절 약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법 (포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. (사용상의 주의사항 13. 기타, 고지

혈증 치료지침 (NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조)

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인 (예를 들면, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C)을 증가시키는 약물 및 고밀도지단백 콜레스테롤 (HDL-C)을 감소시키는 약물 (progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid)을 배제해야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 총콜레스테롤 (total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤 (HDL-C) 및 트리글리세라이드 (TG) 측정을 위한 지질검사를 실시해야 한다. 트리글리세라이드 (TG) 레벨이 400 mg/dL 이상 (4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질측정을 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백 (LDL)저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

## 나. 용법·용량

이 약을 투여하는 동안 표준 콜레스테롤 저하식을 계속해야 한다.

이 약의 권장 투여량은 1일 1회 10 mg이며, 식사와 관계없이 투여한다.

HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여하는 경우 (원발성 고콜레스테롤혈증환자), HMG-CoA 환원효소 저해제의 권장 초회용량에서 이 약과 병용투여를 시작하며, 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여받고 있는 경우, HMG-CoA 환원효소 저해제의 용량을 유지하면서 이 약을 병용투여한다.

이 약을 페노피브레이트와 병용투여하는 경우 (혼합형 고지혈증환자), 1일 1회 160 mg 또는 1일 1회 200 mg 페노피브레이트와 병용투여한다 (사용상의 주의사항 4. 일반적주의).

### 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 내지 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것).

### 신부전환자에 대한 투여

신부전 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다.

고령자에 대한 투여

고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.

담즙산결합수지와 병용투여

담즙산 결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여후 4시간 이후에 이 약을 투여해야 한다 (사용상의 주의사항 5. 상호작용).

## 다. 사용상의 주의사항

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 활성 간질환 환자 혹은 설명되지 않는 혈청트랜스아미나제치 증가가 지속되는 환자에게는 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하지 않는다.
- 3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다 (6. 임부에 대한 투여 참조).
- 4) 페노피브레이트는 중증의 간기능장애 환자, 당뇨병 환자 및 중증의 신기능장애 환자에 대한 투여가 금지되어 있으므로, 이 약을 해당 환자에게 페노피브레이트와 병용투여하지 않는다.

### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

중등도 혹은 중증의 간장애 환자에서는 이 약에 대한 노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로, 이러한 환자에게는 이 약이 권장되지 않는다.

### 3. 이상반응

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 약에 대한 임상시험 (단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 이 약은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 이 약에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였다.

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 1>에 나타내었다.

<표 1\*>

인과관계 평가와 관계 없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n = 795	에제티미브 10 mg (%) n = 1691
<i>전신</i>		
피로	1.8	2.2
<i>소화기계</i>		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
<i>감염</i>		
바이러스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
<i>근-골격계</i>		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
<i>호흡기계 이상</i>		
기침	2.1	2.3

\* <표2>에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다 (표2 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 약과 HMG-CoA 환원효소억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원

효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 트랜스아미나제치 상승 빈도가 약간 더 높았다. (4. 일반적 주의, 2) 간 효소 참조)

이 약을 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타내었다.

<표2\*>

에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10 mg (%) n=262	스타틴계 약물 **(%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물 **(%) n=925
<i>전신</i>				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
<i>소화기계</i>				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
<i>감염</i>				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
<i>근-골격계</i>				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
요통	3.5	3.4	3.7	4.3



\*HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.

\*\*스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

### 3) 페노피브레이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 트랜스아미나아제의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8)와 이 약과 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7% (1.2, 5.4)였다. 당뇨병제술의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 이 약과 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7% (0.6, 4.0)이었다 (5. 상호작용 참조). 이 시험의 각 투여군에서, CPK가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 이 약 단독투여군(n=1691), 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 이 약과 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

- i 이 약 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
- i 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
- i 이 약과 페노피브레이트 병용투여군: 복통

### 5) 시판후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.

아나필락시 반응, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 관절통, 근육통, CPK의 상승, 간 트랜스아미나아제치의 상승, 간염, 혈소판 감소증, 오심, 체장염, 담석증, 당뇨병

염, 매우 드물게 근병증/횡문근융해증 (4. 일반적 주의, 4) 골격근 참조)

#### 4. 일반적 주의

1) 이 약을 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 병용투여할 때에는, 해당 병용투여 약물의 제품설명서에 따라야 한다.

2) 임상시험에서 이 약은 페노피브레이트 1일 1회 160 mg 또는 200 mg과 병용투여하였다. 그 외의 페노피브레이트 용량과의 병용투여는 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.

#### 3) 간 효소

이 약을 단독투여한 임상시험에서 혈청 트랜스아미나아제치의 지속적 상승 (정상상한치 [ULN]의 3배 이상) 발현율이 이 약 투여 (0.5%)군과 위약군 (0.3%)간에 유사하게 관찰되었다.

이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 트랜스아미나제치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 트랜스아미나제치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 담즙울체와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다. 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할 때에는, 투여 시작시에 간기능검사를 실시하고 이후 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제의 권장사항에 따라 추가적인 간기능검사를 실시해야 한다.

#### 4) 골격근

임상시험에서 이 약과 관련된 근병증 또는 횡문근융해증이 비교군 (위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 과도하게 보고되지는 않았다. 그러나, 근병증/횡문근융해증은 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 지질저하제의 이상반응으로 알려져 있다. 임상시험에서의 크레아틴포스포키나아제 (CPK)치 상승 (정상상한치[ULN]의 10배 이상)의 발현율은 이 약 단독투여군 0.2% 대 위약군 0.1%, 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제 병용투여군 0.1% 대 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군 0.4%였다.

이 약은 시판 후 근병증과 횡문근융해증이 인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근융해증이 발생한 대부분의 환자는 이 약의 투여전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)을 복용하고 있었다. 이 약의 단독 투여 및 횡문근융해증의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 횡문근융해증은 매우 드물게 보고되었다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근병증에 대한위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근

육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 스타틴계 약물의 투여를 중지해야한다. 상기 근육증상과 함께 크레아티닌포스포키나아제 (CPK)치가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우 근병증으로 볼 수 있다.

#### 5) 신장애

중증의 신장애 환자 (n=8, CrCL $\leq$ 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>)에게 이 약 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

### 5. 상호작용

1) Cholestyramine: 이 약과 cholestyramine을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 cholestyramine과 이 약의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다.

2) Fibrate계 약물: 한 임상시험연구에서 이 약과 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성유효성을 평가하였다 (3. 이상반응참조). 이 약과 다른 fibrate계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. Fibrate계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 이 약은개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성은 알려져 있지 않지만, 이 약과 fibrate계 약물 (페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.

i Gemfibrozil: 약동학시험에서 이 약과 gemfibrozil 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

i 페노피브레이트 : 이 약과 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다 (3. 이상반응 참조). 약동학시험에서 이 약과 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제: 이 약과 atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, rosuvastatin을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) Cyclosporine: Cyclosporine을 투여하고 있는 환자에게 이 약을 병용투여시 주의하여

야 한다. 이 약과 cyclosporine을 병용투여하는 경우 cyclosporine의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장장애 또는 정상의 신장기능(Creatinine clearance > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자8명에게 안정한 용량의 cyclosporine(1일 2회 75~150mg)과 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배 (범위 2.3~7.9배)와 3.9배 (범위 3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장이식을 받은 중증 신장장애 환자 (creatinine clearance = 13.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 1명에게 cyclosporine 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 피험자를 대상으로 한 2주기 교차시험에서, 8일 동안 에제티미브 20 mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 cyclosporine 100 mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 cyclosporine의 AUC는 cyclosporine 100 mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균15% 증가하였다 (범위 10% 감소~51% 증가).

5) 항응고제: 이 약과 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 fluindione을 병용투여시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브 (1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체내이용률 (bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 이 약을 와파린 또는 fluindione과 병용 투여한 환자들에게서 프로트롬빈시간 (INR)이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

## 6. 임부에 대한 투여

1) 이 약을 임부에게 투여한 임상 자료는 없다. 이 약은 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 한다.

2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험 용량 (250, 500, 1000 mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 이 약 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 이 약 1000 mg/kg/day (총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가

금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

4) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제 (스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났다.

#### 7. 수유부에 대한 투여

동물실험 (랫트)에서 이 약은 유즙으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안 된다.

#### 8. 소아에 대한 투여

- 1) 이 약은 10살 미만의 소아에게 투여가 권장되지 않는다. 10세 미만의 소아에 대한 약동학적 자료가 없다.
- 2) 10~18세 소아 및 청소년에서의 에제티미브의 약동학은 성인에서 관찰되는 바와 유사하였다. 이 약의 소아 및 청소년에 대한 치료 경험은 시토스테롤혈증 연구의 4명 (9세~17세), 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 연구의 5명(11세~17세)에 한정되어 있다.

#### 9. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 65세 이상의 고령자는 948명 (75세 이상의 고령자 206명 포함)이었다. 이 약의 유효성과 안전성은 고령환자와 젊은환자간에 유사하였으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다. (3. 이상반응 참조)

#### 10. 발암성, 변이원성, 생식독성

- 1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500mg/kg/day (총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람

에 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500 mg/kg/day (총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.

2) 변이원성 : *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.

3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000 mg/kg/day (총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

## 11. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.

2) 임상시험에서 1일 50 mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40 mg의 에제티미브를 18명의 원발성 고지혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때의 내약성은 일반적으로 우수하였다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

## 13. 기타

### 고지혈증 치료지침 (NCEP ATP III Guideline 요약표)

위험도 분류	LDL 목표 (mg/dL)	치료적 생활양식 변화 <sup>a</sup> 를 시작하는 LDL	약물치료를 고려하는 LDL 수준 (mg/dL)
--------	-------------------	--	------------------------------

		수준 (mg/dL)	
CHD 및 CHD 위험에 상당하는 위험 <sup>b</sup> (10년간 위험도>20%) <sup>c</sup>	<100	≥100	≥130 (100-129:선택적 약물) <sup>d</sup>
2+ 위험 인자 <sup>e</sup> (10년간 위험도 ≤20%) <sup>c</sup>	<130	≥130	10년간 위험도 10-20%:≥130 <sup>c</sup> 10년간 위험도<10%: ≥160 <sup>c</sup>
0-1 위험 인자 <sup>f</sup>	<160	≥160	≥190 (160-189: 선택적 LDL-저하약물)

- a. 치료적 생활양식 변화란 다음 내용을 포함한다.: 1) 식이요법 변화: 포화지방(총 칼로리의 7% 미만) 및 콜레스테롤(1일 200 mg 미만) 섭취를 줄이고, 식물 스타놀/스테롤(1일 2 g) 및 점착성(가용성) 섬유 증가(1일 10~25 g)로 LDL감소를 강화, 2) 체중 감량, 3) 신체 활동 증가
- b. CHD 위험에 상당하는 위험은 다음 내용을 포함한다.: 당뇨, CHD에 대한 10년간 위험도 20% 이상을 초래하는 다양한 위험인자, 동맥경화성 질환의 다른 임상적 형태(말초동맥 질환, 복부대동맥류, 증후성 경동맥질환).
- c. CHD 발병에 대한 10년간 위험도를 결정하는 위험성 평가는 Framingham risk scoring에 따른다. 더욱 자세한 정보는 JAMA, May 16, 2001; 285 (19): 2486-2497, 혹은 NCEP 웹사이트(<http://www.nhlbi.nih.gov>)를 참조한다.
- d. 일부 전문가는 치료적 생활양식 변화만으로는 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만에 도달할 수 없는 경우가 범주에서 LDL-저하약물을 권장한다. 다른 전문가들은 트리글리세라이드와 HDL을 주로 변화시키는 약물, 예를 들면 nicotinic acid 혹은 fibrate 사용을 선호한다. 임상적 판단에 의해 이 범주에서의 약물 사용을 연기할 수도 있다.
- e. 흡연, 고혈압 (BP≥140/90 mm Hg 혹은 항고혈압 약물투여 중), 낮은 HDL 콜레스테롤 (<40 mg/dL), 조발성 CHD 가족력 (55세 미만인 남성 직계가족의 CHD; 65세 미만인 여성 직계가족의 CHD), 연령 (남성 45세 이상 여성 55세 이상) 등 LDL 목표를 변화시킬 수 있는 주요 위험 인자 (LDL 콜레스테롤 제외). 60 mg/dL 이상의 HDL 콜레스테롤은 (-) 위험 인자로 계산된다. HDL 콜레스테롤이 60 mg/dL 이상일 때에는 위험인자 총합에서 1개 위험인자를 제한한다.
- f. 0-1 위험인자인 거의 모든 사람들의 10년간 위험도는 10% 미만이다.; 따라서 0-1 위험인자인 사람들에게 대한 10년간 위험도 평가는 불필요하다.