

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2010 년 5 월 18일

담당자	연구관	과 장
왕소영	고용석	최기환

종류 : 안전성 · 유효성 심사필요(효능 · 효과 추가 등)

① 회 사 명	한국아스트라제네카(주)	② 문서번호	허가 - 20100029449 20090436464 20090436458 (2010.3.12)
③ 제 품 명	크레스토정5, 10, 20밀리그램 (로수바스타틴칼슘)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 218
⑤ 원료약품분량	◦ 이 약 1정 당		
	배합목적	원료명	규 격
	주성분	로수바스타틴칼슘	별규
		분 량	단 위
		5mg	10mg
		20mg	20.80
		5.20	10.40
		20.80	밀리그램
⑥ 성 상	5 mg : 노랑색 원형 필름코팅정 10mg : 분홍색 원형 필름코팅정 20mg : 분홍색 원형 필름코팅정		
⑦ 신청 효능.효과	<p>(기허가사항)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안될 경우 식이요법의 보조제 • 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법 (예: LDL 분리반출법)의 보조제 • 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 <p><u>(효능·효과 추가)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 10-17세의 소아 환자: • 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 10-17세의 남아 및 		

	<p><u>초경이 최소 1년 지난 여 아로 식이요법을 충분히 시행한 후에 LDL-C이 190mg/dl 초과 또는 160 mg/dl이면서 조기 심혈관질환의 가족력이 있거나 두가지 이상의 심혈관질환 위험 인자가 있는 경우에 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 아포B단백을 감소시키는데 있어 식이요법의 보조제</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>· 원발성 이상베타리포프로테인혈증 (고지방단백혈증 III형)의 치료에 식이요법의 보조제</u> <u>· 심혈관질환의 일차 예방: 50세 이상의 남성 및 60세 이상의 여성으로 임상적으로는 관상동맥심질환이 없으나 hsCRP가 2mg/L 이상이며 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤, 흡연 또는 조기 관상동맥심질환의 가족력 등의 최소한 하나의 심혈관질환 위험 인자가 추가로 있는, 심혈관질환의 위험이 증가된 환자들에서 뇌졸중의 위험 감소, 심근경색의 위험 감소, 동맥 혈관재형성술의 위험 감소.</u>
<p>⑧ 신청 용법.용량</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>· 성인</u> 이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5mg이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10mg으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. <u>· 소아</u> <u>10-17세의 소아 및 청소년: 통상적 용량 범위는 5-20mg/day이다. 최대 권장 용량은 20mg/day이다 (20mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다). 권장되는 치료 목표에 따라 용량을 개별적으로 조절한다. 용량 조절은 최소 4주 간격으로 이루어져야 한다.</u> <u>동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 소아 및 청소년에서의 투여 경험은 소수의 환자(8세 이상)로 제한적이다. 10세 미만의 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.</u>

	<p>·노인 : 용량조절이 필요하지 않다.</p> <p>·신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.</p> <p>·간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다.</p>
⑨ 저장방법 및 사용기간	(기허가사항과 동일) 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 제조방법에 유당, 스테아르산마그네슘의 동물유래성분 여부와 동물유래성분일 경우 기원동물 및 사용부위를 기재하고자 함. ◦ 새로운 임상시험결과를 통해 효능·효과 및 용법·용량을 추가함. ◦ 최신의 안전성 정보를 추가하고자 함.
⑪ 약리작용기전	◦ HMG-CoA 환원효소 저해제
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 외국 사용현황 <ul style="list-style-type: none"> • 미국 허가 : Crestor 5, 10, 20, 40 mg (허가일 : 2003. 8. 12.) 2010.2.8. 효능·효과 추가 • 영국 허가 : Crestor 5, 10, 20, 40 mg (허가일 : 2003. 3. 21.) 2010.4.29. 효능·효과 추가 ◦ 국내 사용현황 <ul style="list-style-type: none"> • 최초허가 : 크레스토정 10밀리그램 (2002.1.15.) 크레스토정 20밀리그램 (2004.8.31.) 크레스토정 5밀리그램 (2004.8.31.)
⑬ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 의약품등의 품목허가.신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2009-222호, 2009.12.31.) 제25조제2항제7호 및 제27조제7항 <ul style="list-style-type: none"> - 변경신청사항 : 제조방법, 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 - 제출자료요건 : 임상시험자료 및 기타 충분한 근거자료 - 제출자료 : 미국 허가당시 제출된 임상시험자료 및 본사의 CDS 등

<p>⑭ 검토결과</p>	<p>시정적합</p> <p><시정사항></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 제조방법 : 문구 수정 (시정근거 : 유사제품 국내 기허가사항) 2. 효능.효과 : 문구 수정 (시정근거 : 유사제품 국내 기허가사항) 3. 용법.용량 : 문구 수정 (시정근거 : 유사제품 국내 기허가사항) 4. 사용상의 주의사항 : 문구수정 (시정근거 : 본사 CDS 및 영국 허가사항)
<p><참고사항></p>	

붙임 1. 검토의견서 (시정사항)

○ 제조방법, 효능.효과, 용법.용량, 사용상의 주의사항 관련 변경신청사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

가. 제조방법 : 유당의 기원을 다음과 같이 시정하였음.

*유당 : 건강한 소의 우유에서 유래한 유당을 사용한다.

나. 효능.효과

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안될 경우 식이요법의 보조제
2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리 반출법)의 보조제
3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
4. 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는, 이형 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 만10세-만17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후 적어도 1년이 지난 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제
 - LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL을 초과하는 경우 (LDL-C > 190 mg/dL)
 - LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL을 초과하면서 (LDL-C > 160 mg/dL), 조기 심혈관 질환의 가족력이 있거나 두가지 이상의 심혈관 질환 위험 인자가 있는 경우
5. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제
6. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 심근경색에 대한 위험성 감소
 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

다. 용법.용량

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.

2. 이형 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자 (만10세 ~ 만17세)

통상적인 용량범위는 1일 1회 5밀리그램 ~ 20 밀리그램이다. (소아환자군에서 20밀리그램보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 개별적으로 조절한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다. 10세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

(이하 기허가사항과 동일)

라. 사용상의 주의사항 : “2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.”, “3. 이상반응”, “5. 상호작용” 항을 다음과 같이 시정하였음.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) - 6) 기허가사항과 동일
- 7) 만 10- 만 17세의 소아환자 : 로수바스타틴을 복용한 소아 환자에서 Tanner staging에 의한 이차 성징 및 선형 성장(키), 체중, BMI(body mass index)의 평가는 1년으로 제한적이다.

3. 이상반응

- 1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 이 약 투여군중 4% 미만이었다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:

흔하게 (>1/100, <1/10);

때때로 (>1/1,000, <1/100);

드물게 (>1/10,000, <1/1,000);

매우 드물게 (<1/10,000).

알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	때때로	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 ¹⁾		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복부 통증		체장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응 (로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

- 2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.
- 3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 이 약 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.
- 4) 간에 미치는 영향 : 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여

받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.

5) 시판 후 사용경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
- 근골격계 : 매우 드물게 관절염
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상

6) 만 10 ~ 만 17세의 소아환자

만 10 ~ 만 17세의 소아환자를 대상으로 실시한 52주 동안의 임상시험에서 운동 및 증가된 신체 활동 후 정상 범위의 상한치 10배를 초과하는($10 \times \text{ULN}$) creatinine kinase 수치 상승이 성인 환자에 비해 좀 더 빈번하게 관찰되었다. 다른 사항에 대해 소아환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다.

5. 상호작용

1) - 8) 기허가사항과 동일

9) 단백분해효소 저해제 : 리토나비르와 병용하여 여러 단백분해효소 저해제를 이 약과 함께 투여시 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 관찰되었다. 단백분해효소 저해제를 복용하는 환자에 이 약 투여시 지질 저하 효과에 인한 유익성과 로수바스타틴 혈장 농도 증가에 의한 잠재적 위험성을 함께 고려해야 한다. 끝.