

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017.12.27	접수번호	20170247861 20170248412 20170247870 20170248423 20170248371 20170248433
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)유한양행		
제품명	로수메트서방정5/500밀리그램 로수메트서방정5/750밀리그램 로수메트서방정10/500밀리그램 로수메트서방정10/750밀리그램 로수메트서방정20/500밀리그램 로수메트서방정20/750밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	메트포르민염산염 / 로수바스타틴칼슘		
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 1정(약 907mg, 1230mg, 907mg, 1230mg, 1061mg, 1384mg) 중 주성분 메트포르민염산염 BP (500mg, 750mg, 500mg, 750mg, 500mg, 750mg) 주성분 로수바스타틴칼슘 EP (5.2mg, 5.2mg, 10.4mg, 10.4mg, 20.8mg, 20.8mg) 이 약은 두 약물(로수바스타틴칼슘과 메트포르민염산염)을 동시에 투여 하여야 하는 환자에만 병용대체요법으로 사용한다.		
신청 사항	효능효과	이 약은 성인에 한하여 1일 1회, 저녁식사와 함께 투여한다. 로수바스타틴칼슘과 메트포르민염산염 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자에게 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환하여 투여한다. 이 약의 안전성·유효성은 메트포르민염산염 1500mg용량에서 확인되었다.	
	용법용량	이 약은 성인에 한하여 1일 1회, 저녁식사와 함께 투여한다. 로수바스타틴칼슘과 메트포르민염산염 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자에게 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환하여 투여한다. 이 약의 안전성·유효성은 메트포르민염산염 1500mg용량에서 확인되었다.	
최종 허가 사항	허가일자	2018.06.20	
	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	정희정, 백대현, 오정원
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 임상미, 송영미, 최돈웅 서현옥, 정주연, 장정운 (기시) 김정현, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 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

이 약은 두 약물(로수바스타틴칼슘과 메트포르민염산염)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 병용대체요법으로 사용한다.

○ 용법·용량

이 약은 성인에 한하여 1일 1회, 저녁식사와 함께 투여한다. 로수바스타틴칼슘과 메트포르민염산염 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자에게 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환하여 투여한다. 이 약의 안전성·유효성은 메트포르민염산염 1500mg용량에서 확인되었다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다.
- 2) 인슐린, 설폰닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성 성분 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자 및 간기능 장애 환자(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.),

3) 근병증환자

4) 사이크로스포린 병용투여 환자

- 5) 임부 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성. 출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

6) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금

기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.

- 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60ml/min)
- 갑상선기능저하증
- 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 중독
- 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
- 아시아계 환자
- 피브레이트 계열 약물 병용투여

7) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율<45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m²), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(속), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신 기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태

8) 급성 및 불안정형 울혈성 심부전 환자

9) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율>60ml/min/1.73m²인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45~60ml/min/1.73m²), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)

10) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]

11) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.

12) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.

14) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자

15) 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만

성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

(1~3항은 유산산증과 저혈당의 가능성과 관련됨)

- 1) 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족
- 2) 격렬한 근육운동
- 3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 이 약은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.

5) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이 약을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

· 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.

- 신장애환자
- 갑상선기능저하증
- 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 남용
- 70세 이상의 노인
- 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
- 피브레이트 계열 약물 병용투여

· 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에

서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.

· 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확진시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.

6) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

7) 임상시험에서 이 약과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도제(젬피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 젬피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 젬피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 이 약 40밀리그램 용량은 금기이다.

8) 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세노관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 40mg 투여 환자의 추적기간동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.

9) 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.

4. 이상반응

○ 이 약에서 수집된 정보

제 2형 당뇨병과 이상지질혈증을 동반한 환자 253명을 대상으로 이 약(로수바스타틴칼슘/메트포르민염산염)을 1일 1회 16 주 투여하였을 때(첫 2주간 로수바스타틴 10mg/메트포르민 750mg 투여하고 이후 14주간 로수바스타틴 20mg/메트포르민 1500mg 투여) 이 약 투여군에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 1과 같다.

표1. 임상시험에서 이 약 투여군 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관, 단일제 투여군 결과 포함)

이상반응명	이 약 N=84(%)	로수바스타틴칼슘 N=86(%)	메트포르민염산염 N=83(%)
소화기계			
소화불량(Dyspepsia)	9(10.7)	1(1.2)	3(3.6)
구역(Nausea)	7(8.33)	0	4(4.82)

설사(Diarrhoea)	3(3.6)	2(2.3)	8(9.6)
일반적 장애와 주사부위상태 피로	4(4.8)	0	0

아래에 명시된 정보는 메트포르민염산염 및 로수바스타틴칼슘 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 로수바스타틴칼슘에서 수집된 정보

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);

흔하지 않게 (>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.)

표2. 로수바스타틴칼슘 이상반응

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 ¹⁾		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
진신	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, 20밀리그램에서

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

5) 국외 시판 후 경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신경계: 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증 (빈도 불명)
- 호흡기계 및 흉부: 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 소화기계: 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애: 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계: 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애: 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
- 근골격계: 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장: 매우 드물게 혈뇨
- 기타: 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신경계: 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계: 치명적 및 비치명적 간부전
- 근골격계 및 결합조직 장애: 면역매개성 괴사성 근육병증

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한

보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상인 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상인 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.

재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핏뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

○ 메트포르민염산염에서 수집된 정보

시판 후 조사와 임상시험 결과에서 이 약을 투여받은 환자에서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에서 보고된 부작용과 비슷했다.

다음과 같은 부작용이 이 약을 투여받을 때 나타날 수 있다.

빈도는 다음과 같이 정의된다. 매우 일반적: >1/10 일반적: >1/100, <1/10 일반적이지 않음: >1/1,000, <1/100 드물: >1/10,000, <1/1,000 매우 드물: <1/10,000

1) 대사와 영양 장애

매우 드물 : 메트포르민의 장기간 투여 시 비타민 B12의 흡수 및 혈장 레벨의 감소. 이러한 변화는 일반적으로 임상적 유의성 없이 나타난다.

매우 드물 : 유산산증 (유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민염산염이

축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민염산염이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민염산염의 혈중 농도는 일반적으로 5 μ g/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 메트포르민염산염을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 메트포르민염산염은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민염산염을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민염산염이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민염산염을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 메트포르민염산염의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥 부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 메트포르민염산염의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민염산염의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민염산염을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민염산염은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 신경계 장애

일반적 : 미각 손상

3) 위장관 장애

매우 일반적 : 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애.

이러한 부작용은 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라진다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내약성을 증가시키는데 도움이 될 수 있다. 치료 초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민염산염을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 한다. 메트포르민염산염에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다.

4) 피부 및 피하조직 장애

매우 드물 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.

5. 일반적 주의

이 약 투여시 동일용량의 메트포르민 단독 투여 대비 혈당 강하효과가 감소될 수 있다.

○ 로수바스타틴칼슘

1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

2) 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.

3) 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.

4) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

5) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c.521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

○ 메트포르민염산염

1) 신 기능에 대한 모니터링 : 이 약은 신장으로 대부분 배설 되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 신기능을 모니터링 해야 한다. 신기능이 정상인 환자는 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~ 4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율이 <45ml/min (사구체여과율 <45ml/min/1.73m²)인 경우, 이 약 투여를 중지한다.

탈수증상이 있거나 고혈압 치료제 또는 이노제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)복용을 시작하는 경우 등 신기능이 저하될 위험이 있는 경우에는 특별한 주의가 필요하다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로, 최대 용량으로 설정하지 않는다.

2) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.

3) 투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요없게 된 경우나, 감량이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의한다.

4) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시

중지해야 한다.

5) 심기능 : 심부전 환자의 경우 저산소증 및 심기능 저하의 위험이 더 높다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 메트포르민은 정기적인 심장 및 신장기능 모니터링을 통해 투여할 수 있다.

6) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.

7) 비타민B12치 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민염산염을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민염산염의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

8) 조절되던 당뇨병자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발견되면, 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한 올바른 조치를 취한다.

9) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민염산염을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설폰닐우레아, 인슐린, 메글리티나이드계 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β -아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 메트포르민염산염의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α -글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.

10) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 메트포르민염산염을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민염산염은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다. 일정 수준으로 혈당을 저하시키는 경구혈당강하제의 효과는 많은 환자에게 있어 일정 기간 후에는 저하된다. 질환의 진행이나 약물에 대한 반응 감소 때문에 일어나는 이러한 현상은 2차 실패로 알려져 있고, 초기 치료기간 동안 약물

이 효과가 없는 1차 실패와는 구별된다. 메트포르민염산염과 설포닐우레아 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.

11) 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.

12) 환자들에게 메트포르민염산염과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.

유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 메트포르민염산염을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 한다.

환자에게 메트포르민염산염을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.

메트포르민염산염과 경구용 설포닐우레아와 병용 시 저혈당을 일으킬 수 있지만, 메트포르민염산염 단독으로는 보통 급성 저혈당을 일으키지 않는다. 병용요법의 초기에 저혈당의 위험, 증상과 치료, 그리고 발현될 수 있는 조건에 대해 환자에게 설명하여야 한다.

13) 경구혈당강하제의 투여는 식사 단독 요법이나 식사와 인슐린의 병용 치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련 있다고 보고된 바 있다. 이러한 경고는 제 2형 당뇨병인 환자에서 혈당 저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 지연시키는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에서 수행된 연구에 기초한다. 5~8년 동안 식사요법과 규정된 양의 톨부타미드(1.5g/day) 또는 식사요법과 규정된 용량의 펜폴민(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률이 식사요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP는 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여중지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대 의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 결과는 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다.

환자에게 메트포르민염산염과 다른 형태의 치료의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 설포닐우레아계 중 하나의 약물(톨부타미드)과 비구아니드계 중 하나(펜폴민)만이 포함되어 있지만, 각 계열의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 관련된 다른 혈당강하제에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

14) 모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.

15) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능

(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민염산염으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12결핍 가능성을 확인해야 한다.

6. 상호작용

건강한 성인에서 로수바스타틴 10mg 1정, 메트포르민 750mg 1정을 병용 투여하여 실시한 약물상호작용 시험결과, 이 두 약물의 병용투여시 메트포르민의 약동학은 영향을 받지 않았고 로수바스타틴의 AUC는 영향을 받지 않으나 Cmax는 1.22배 증가(90% 신뢰구간: 1.10 - 1.36)하였다.

로수바스타틴 20mg 1정, 메트포르민 750mg 2정을 병용 투여하여 실시한 약물상호작용 시험결과, 이 두 약물의 병용투여시 메트포르민의 약동학은 영향을 받지 않았고 로수바스타틴의 AUC는 영향을 받지 않으나 Cmax는 1.22배 증가(90% 신뢰구간: 1.12 - 1.32)하였다.

로수바스타틴칼슘/메트포르민 염산염 복합제와 다른 약물과의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 로수바스타틴칼슘과 메트포르민염산염 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 로수바스타틴칼슘

1) 다른 약물이 로수바스타틴에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.

이 약은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).

표3. 다른 약물이 로수바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향(발표된 임상 결과에 근거)

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가
겔피브로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가

간		
티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
드로네다론 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
	80 mg, 단회 투여	1.3배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포샘프레나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타자 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피브레이트 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유의한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

- 제산제: 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 이 약을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 이 약 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.
- 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

2) 로수바스타틴 다른 약물에 미치는 영향

- 와파린: 이 약과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
- 사이클로스포린: 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
- 페노피브레이트/피브린산 유도제: 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피프로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험

성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.

- 경구용 피임제: 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.

- 기타 약물에의 영향: 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

○ 메트포르민염산염

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강화 작용을 증가시키는 약제

인슐린제제, 설폰아미드계 및, 설폰아미드계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), β-차단제(프로프라놀롤등), MAO 저해제, 알파-글리코시다제 저해제(알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린등),

- 혈당강화 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아질과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아질, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제

2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.

- 공복 또는 영양실조

- 간기능 저하

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.

3) 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다. (2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것. 참조)

4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관

관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 메트포르민염산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민염산염과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민염산염의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈 중의 메트포르민염산염 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민염산염은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.

8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약의 임신 중 사용은 금기이다. 이 약 또는 각 성분에 대해 임부를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다.

○ 로수바스타틴칼슘

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유 중에 사용하면 안된다.

임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다.

○ 메트포르민염산염

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. (동물시험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있으며 임부에게는 유산산증이 일어나기 쉽다.)

최근의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 선천성 기형의 높은 발현 및 출산 전후 사망률과 관련이 있다는 보고가 있으므로, 가능한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약 또는 각 성분에 대해 수유부를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다.

○ 로수바스타틴칼슘

로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

○ 메트포르민염산염

이 약은 모유로 분비되며 이 약에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 이 약으로 치료 중 수유는 권장되지 않는다. 수유의 유익성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 19세 미만의 소아에게 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약에 대해 고령자에 대한 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 이 약의 제3상 시험에 참여한 환자(총 253명) 중 65세 이상인 고령자는 50명(20%)이었다.

○ 메트포르민염산염

고령자의 신기능 감소와 관련하여 메트포르민염산염의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 용량이 조절되어야 하고, 정기적인 신기능 모니터링이 필요하다. 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대 용량을 투여하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 사람에게 과량 투여한 자료는 없다.

○ 로수바스타틴칼슘

로수바스타틴 과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.

○ 메트포르민염산염

메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

11. 적용상의 주의

이 약의 구성성분인 로수바스타틴칼슘이 운전이나 기계작동능력에 영향에 대한 시험이 수행되지 않았으나 약력학적 특성에 근거할 때 영향을 미치는 것으로는 보이지 않는다. 운동이나 기계작동시 이 약 투여로 인하여 어지러울 수 있음을 고려하여야 한다.

12. 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 넣고 꼭 닫아 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 로수바스타틴칼슘은 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A (HMG- CoA) 환원효소 저해제로 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG- CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.

(2) 메트포르민염산염은 비구아나이드 계열로 당뇨병에서 1차 치료제로 간에서 포도당신생합성 (gluconeogenesis)을 억제하는 기전을 통해 혈당을 낮추고, 간 혹은 지방세포의 인슐린 저항성을 낮추는 것으로 알려져 있다.

2) 약동학적 정보

(1) 건강한 남성 38명을 대상으로 고지방 식사후 이 약 10/750mg 2정 단회경구투여 및 로수바스타틴 10mg 2정과 메트포르민 750mg 2정 병용 단회경구투여 후 약동학적 특성을 비교한 결과, 각각의 단일제 단회 병용투여와 복합제(이 약 10/750mg 2정) 단회 투여시 로수바스타틴과 메트포르민의 약동학 특성은 유사하였고, 두 약제 모두 Cmax, AUClast의 기하평균비(90% 신뢰구간)는 생물학적 동등성 범위(0.8-1.25) 내로 관찰되었다.

3) 임상시험 정보

제 2형 당뇨병과 이상지질혈증을 동반한 환자 253명이 참여한 다기관, 무작위 배정, 이중눈 가림, 이중위약, 평행군, 제 3상 임상시험에서 이 약의 안전성과 유효성이 평가되었다. 당뇨병과 이상지질혈증을 동반한 환자가 이 약, 메트포르민 1500mg 단독 또는 로수바스타틴 20mg 단독으로 1일 1회 투여받는 군에 무작위 배정되었다. 이 임상시험에 참여한 대상자들은 무작위배정 이후 2주간 이 약 10/750mg, 메트포르민 750mg, 로수바스타틴 10mg을 투여 받았으며 2주 후 이 약 10/750mg 2정, 메트포르민 750mg 2정, 로수바스타틴 10mg 2정으로 증량하여 14주간 투여 받았다. 이 약 투여군(84명), 메트포르민염산염 투여군(83명), 로수바스타틴칼슘 투여군(86명)에서 기저치 대비 16주째 HbA1c의 변화량 및 LDL-C 변화율을 비교(FA군)하였다. 세 군에서의 HbA1c의 기저치 대비 평균 변화량은 각각 -0.45%, -0.81%, 0.38%였고, LDL-C 변화율은 각각 -58.08%, -12.09%, -50.53%였다. 이상의 결과를 토대로 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 16주째 HbA1c의 변화량에서는 로수바스타틴칼슘 대비 우월함을 통계적으로 입증($p<0.0001$)하였고, 기저치 대비 16주째 LDL-C변화율에서는 메트포르민 대비 우월함을 통계적으로 입증($p<0.0001$)하였다. 주요 이차 유효성 평가변수 중 하나인 기저치 대비 16주째 LDL-C 변화율에서는 이 약 투여군과 로수바스타틴칼슘 투여군이 유사함을 입증하지 못하였다. 이 약 투여군 대비 메트포르민군의 베이스라인 대비 투여 16주 후 HbA1c의 변화량 역시 군간 유사함을 입증하지 못하였으며, 이 약 투여군의 HbA1c감소량이 메트포르민 1500mg 단독 투여군

에 비해 통계적으로 유의하게 작았다(p=0.00020).

표4. 제2형 당뇨 및 이상지질혈증을 동반한 환자에서 이 약과 각 개별 단일제 간의 비교 연구에서, 16주에서의 결과(FAS-LOCFa)

유효성 평가변수	이 약 N = 83	메트포르민염산염 N = 83	로스바스타틴칼슘 N = 83
HbA1c 기저치 (평균±표준편차)	7.39±0.62	7.34±0.71	7.31±0.62
16주	6.93±0.77	6.54±0.69	7.71±0.98
16주 시점 기저치 대비 차이	-0.45±0.07	-0.81±0.07	0.38±0.08
로스바스타틴 대비 변화량의 차이 (LSM ^b Difference, %) [95% CI]	-0.83 ^{c,*} [-1.05, -0.61]	-	-
메트포르민 대비 변화량의 차이 (LSM ^b Difference, %) [95% CI]	0.36 [0.18, 0.55]	-	-
LDL-C 기저치 (평균±표준편차, mg/dL)	150.64±31.44	147.99±32.73	146.37±31.81
16주	61.45±28.88	128.47±33.62	73.37±27.92
16주 시점 기저치 대비 변화율 (LSM ^b ±표준오차, %)	-58.08±2.16	-12.09±2.19	-50.53±2.27
메트포르민 대비 변화율의 차이 (LSM ^b Difference, %) [95% CI]	-45.99 ^{c,*} [-51.17, -40.80]	-	-
로스바스타틴 대비 변화율의 차이 (LSM ^b Difference, %) [95% CI]	-9.05 [-14.44, -3.66]	-	-
16주 시점 HbA1c <7%에 도달한 시험 대상자의 비율 (%):	66.27	83.13	22.89

aLOCF: Last observation carried forward

bLSM: Least square mean

c1차 유효성 평가 변수에 해당

*p-value < 0.0001

4) 독성시험 정보

로스바스타틴과 메트포르민에 대해 랫드에서 13주 경구 반복독성시험을 평가하였다. 시험기간 동안 모든 군에서 시험물질 관련된 사망은 관찰되지 않았다. 독성학적으로 유해하다고 판단하는 변화는 복합제 고용량군 회복군 1례에서 관찰된 샘위의 미란/궤양이었으며 이는 메트포르민에 의한 영향으로 추정된다. 본 시험에서 관찰된 변화의 대부분은 회복되었으며, 일부 혈액 생화학적 검사항목과 위의 조직병리학적 소견 외에는 메트포르민염산염 투여군에서 유사하게 관찰되어 메트포르민에 의한 영향으로 판단하였다. 또한, 복합제 투여군과 단일제 투여군 간에 독성학적으로 유해한 변화의 차이나 새로운 독성변화는 관찰되지 않아, 두 단일제의 복합 투여에 의한 독성학적인 상승작용은 없는 것으로 판단한다. 로스바스타틴/메트포르민의 최대무

독성용량(NOEL)은 수컷 4.2/300mg/kg/day, 암컷 8.3/600mg/kg/day 로 판단되었다.

○ 로수바스타틴칼슘

(1) 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에게 대한 특별한 위험은 없다. 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.

(2) 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교 시 AUC 및 Cmax중양값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

○ 메트포르민염산염

(1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

(2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암·수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 이 약에 의한 종양 유발 가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(S.typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

(3) 체중에 대한 영향 : 일반적으로 사용되는 다른 혈당강하제(설폰닐우레아계, 치아 졸린디온계 등)와 비교할 때, 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 치료 시 체중 증가를 일으키지 않아 유익하다. 체중을 유지하거나 감소시켜 체중 증가와 관련된 다른 위험 요소들을 제한한다. 장기간 사용 시 보다 안정적인 혈당 조절 및 당뇨병 합병증의 위험을 감소시킨다. 성인과 소아에 대한 임상시험에서 이 약은 체중증가 없이 혹은 약간의 체중 감소와 함께 혈당 조절을 개선시켰다.

○ 저장방법 및 사용기간

로수메트서방정5/500mg : 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 24개월

로수메트서방정5/750mg : 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 24개월

로수메트서방정10/500mg : 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 24개월 로수메트서방정20/500mg : 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 24개월 로수메트서방정10/750mg : 기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 36개월 로수메트서방정20/750mg : 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 메트포르민염산염(20050831-37-C-40-08)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2018.06.20. ~ 2024.06.19.(6년)
 - 재심사신청기간: 2024.06.20. ~ 2024.09.20
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
3. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-3703, 2018.06.20.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 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)

- 로수메트서방정5/500밀리그램 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

- 접수번호 : 20170200875 (접수일:2017.09.15.)
- 결과: 적합 [관련; 의약품심사조정과-8511호, (2017.12.20.)]

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.12.27				
보완요청 일자		2018.03.02. 2018.05.16	2018.03.02. 2018.05.16		
보완접수 일자		2018.04.10. 2018.05.16.	2018.04.10. 2018.05.16.		
최종처리 일자	2018.06.20				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

제출자료 구분	자료번호																																		
	2								3				4						5			6			7	8	비고								
	가				나				가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가				나							
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)						6)	7)	1)					2)	1)	2)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	
3. 새로운 조성	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○	
면제사유	※ 제28조제4항에 및 주2에 따라 효력 시험자료 면제 가능																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 원료의약품에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료의약품에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 메트포르민과 로수바스타틴 복합제를 개발함
 - 개발제형(로수바스타틴/메트포르민 5/500, 5/750, 10/500, 10/750, 20/500, 20/750) 6품목 허가 신청함
- [비임상] 13주 반복투여결과 복합제 투여군에서 단일제 투여군 대비 유의한 독성이 나타나지 않았음
- [임상] 4편의 임상시험결과를 제출하였으며, 3상 임상시험 및 각 단일제 병용투여와 복합제 투여 BE(PK)시험, 약동학적 약물 상호작용 평가(DDI) 2편(10+750, 20+1500mg) 및 식이영향(IE)시험을 근거로 신청 복합제의 타당성을 검토함

<1상>

가. 복합제와 각 단일제 병용간의 동등성

- 임상시험[YH14755_102]

나. 약물상호작용

- 임상시험[YH14755_101]
- 임상시험[YH14755_103]

다. 식이영향

- 임상시험[YH14755_102, study B]

<3상>

- 임상시험[YH14755-301] 핵심3상 임상시험
 - 1차 유효성 평가변수를 만족하여 로수바스타틴 대비 복합제 투여의 당화혈색소 감소효과가 우월함을 입증하였으나, 2차 평가변수에서 메트포르민 단일제 투여군과 복합제군의 혈당감소효과가 유사함을 입증하지 못하였음. 다만, 효능효과를 '두 약물(로수바스타틴과 메트포르민)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 병용 대체요법으로 사용한다'로 신청하여 용법용량이 확립된 환자에 한하여 대체요법으로만 사용하도록 하였으므로 약력학적 상호작용으로 인한 용량조절 문제는 신청 제제에서 고려할 필요 없을 것으로 판단하여 신청사항 인정함.
- 원료약품 및 그 분량은 착색제를 제외하고 허가 신청한 원료약품 및 그 분량과 동일, 착색제 및 착향제의 변경은 A수준으로 착색제 차이는 품질에 영향을 미치지 않을 것으로 사료됨
- 5/750mg, 10/500mg, 10/750mg, 20/500mg 품목의 의동뱃치 용출프로파일 제출, 이를 고려한 용출기준 설정 고찰자료 제출하여 타당함.
- 허가 신청 뱃치의 성적서 포함하여 수정한 CTD 제출, 재설정된 용출규격에 적합한 시험성적서 제출

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 로수메트서방정 5/500밀리그램, 5/750밀리그램, 10/500밀리그램, 10/750밀리그램, 20/500밀리그램, 20/750밀리그램
- 로수메트서방정 5/500밀리그램, 5/750밀리그램, 10/500밀리그램, 10/750밀리그램, 20/500밀리그램, 20/750밀리그램은 biguanide 계열의 당뇨병 치료제인 메트포르민과 HMG-CoA reductase에 inhibitor인 로수바스타틴의 복합제
- 약리작용 기전 :
 - 메트포르민 : 간에서 포도당 유리 저하 및 당 신생 억제, 소장에서 포도당 흡수저하, 근육과 지방세포에서의 포도당 흡수 촉진.
 - 로수바스타틴 : 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매 하는 HMG-CoA reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 당뇨 치료제로 사용되는 메트포르민과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴의 복합제 개발
- 5/500mg, 5/750mg, 10/500mg, 10/750mg, 20/500mg, 20/750mg 총 6개 함량제제임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 췌장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생하는 고혈당증 질환
- 다음 중 한 항목에 해당하면 당뇨병으로 진단

- 공복 혈장 혈당 ≥ 126 mg/dL (반복하여 확인)
- 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)과 임의 혈장 혈당 ≥ 200 mg/dL
- 75 g 경구당부하검사 후 2 시간 혈장 혈당 ≥ 200 mg/dL
- HbA1c ≥ 6.5 %

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

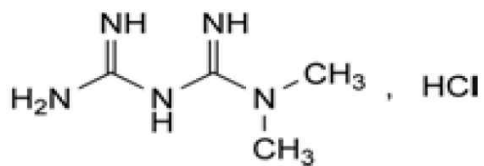
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

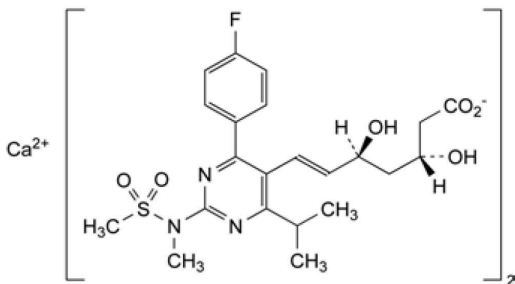
1) 메트포르민염산염

- 명칭 : 메트포르민염산염 (Metformin hydrochloride)
- 일반명 : 1,1-dimethylbiguanide hydrochloride
- 분자식 : $C_4H_{12}ClN_5$ (MW 165.6)
- 구조식 :



2) 로수바스타틴칼슘

- 명칭 : 로수바스타틴칼슘 (Rosuvastatin calcium)
- 일반명 : Calcium bis[3R,5S,6E]-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate
- 분자식 : $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2 \cdot 3H_2O$ (MW 1001)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 1) 메트포르민염산염 : 'BP'에 따름
- 2) 로수바스타틴칼슘 : 'EP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input 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"/> 엔도독신/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

- 1) 메트포르민염산염 : DMF 기검토
- 2) 로수바스타틴칼슘 : 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 실온보관의약품의 보관조건에서 장기보존, 가속시험 수행
 - 장기보존시험 및 가속시험 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	품목	결과
장기보존시험	25±2°C / 60±5%RH	병(HDPE) 마개(PP)	5/500mg	3배치 18개월간 기준 내 적합
			5/750mg	3배치 18개월간 기준 내 적합
			10/500mg	3배치 18개월간 기준 내 적합
			10/750mg	3배치 36개월간 기준 내 적합
			20/500mg	3배치 18개월간 기준 내 적합
			20/750mg	3배치 18개월간 기준 내 적합
가속시험	40±2°C / 75±5%RH	병(HDPE) 마개(PP)	5/500mg	6개월간 유의한 변화 없음
			5/750mg	6개월간 유의한 변화 없음
			10/500mg	6개월간 유의한 변화 없음
			10/750mg	6개월간 유의한 변화 없음
			20/500mg	6개월간 유의한 변화 없음
			20/750mg	6개월간 유의한 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간
 - 로수메트서방정5/500밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월
 - 로수메트서방정5/750밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

- 로수메트서방정10/500밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 로수메트서방정10/750밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
- 로수메트서방정20/500밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 로수메트서방정20/750밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 로수메트서방정5/500밀리그램, 로수메트서방정5/750밀리그램, 로수메트서방정10/500밀리그램, 로수메트서방정20/500밀리그램, 로수메트서방정20/750밀리그램 : 장기보존 18개월, 가속 6개월 모든 시험항목 기준 내 적합, 가속 6개월 동안 유의적인 변화 없으나, 시간에 따라 장기보존과 가속시험자료에서 함량 감소 및 유연물질 증가, 통계분석자료 미제출로 장기보존시험기간(18개월)에 6개월을 더한 기간(24개월)까지 인정 가능
- 로수메트서방정10/750밀리그램 : 장기보존 36개월, 가속 6개월 자료 제출하여 신청 사용기간 제조일로부터 36개월 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 랫드 4주 반복 용량결정시험 및 13주(4주 회복) 반복독성시험자료 제출함.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫트에서 13주 반복투여(TK포함) 및 4주 시험을 실시하였음.
- 메트포르민의 표적장기는 위장관으로 알려져 있으며 본 시험에서 단일제 투여군과 복합제 투여군간 유의한 차이는 없으며 복합제에서 새롭게 관찰된 독성증상은 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품등의 품목허가신고심사규정 제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 국내 수행 임상시험 결과보고서 1상 3편, 3상 1편 제출함.
 - 1상 [HY14755-101], [HY14755-102], [HY14755-103]
 - 3상 [HY14755-301]

6.3. 생물약제학시험

단계	임상시험제 목 (번호/저 널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과														
§ pharmacology																					
1상	[BE] HY14755-101, study A		건강한 성인 남성 36명			<p><투여용량 및 투여기간> - 2군 2기 단회, 교차설계</p> <p>[Study A]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>군(Group)</th> <th>시험대상자 수</th> <th>제1기</th> <th>휴약기</th> <th>제2기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>20</td> <td>R+M</td> <td rowspan="2">14 days</td> <td>YH</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>20</td> <td>YH</td> <td>R+M</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • YH: YH14755 20/1500mg 고지방식사 후 단독 단회 투여 • R+M: rosuvastatin 20mg 과 metformin HCl SR 1500mg 고지방식사 후 병용 단회 투여 <p><<평가항목> -약동학 평가 • 아토르바스타틴 및 메트포르민의 약동학 -안전성 평가 • 이상반응 등</p> <p><시험결과> •약동학 ① 아토르바스타틴: 동등 ② 메트포르민: 동등</p> <p>•안전성 - 안전성 및 내약성 양호하였으며 군간 임상적 유의한 차이 없음</p>	군(Group)	시험대상자 수	제1기	휴약기	제2기	1	20	R+M	14 days	YH	2	20	YH	R+M	
군(Group)	시험대상자 수	제1기	휴약기	제2기																	
1	20	R+M	14 days	YH																	
2	20	YH		R+M																	

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험제 목 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항 목	결과																																			
§ pharmacology																																										
1상	[DDI] YH14755-101		건강한 성인 남성	건강한 자원자에서 아스트라제네카 크레스토정 및 한올바이오파마 글루코다운오알서방정의 단독 및 병용 투여시의 약동학적 특성 비교 및 약물상호작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 교차설계 임상시험	<투여용량 및 투여기간> - 6 군 3 기 1 일 1 회 5 일간 반복투여 교차설계 < 6 군 3 기 1 일 1 회 5 일간 반복투여 교차설계 (총 36 명) >	<table border="1"> <thead> <tr> <th>투여군</th> <th>피험자수</th> <th>제 1 기</th> <th>제 2 기</th> <th>제 3 기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 군</td> <td>6</td> <td>M(R+M)</td> <td>MR</td> <td>MM</td> </tr> <tr> <td>2 군</td> <td>6</td> <td>MM</td> <td>M(R+M)</td> <td>MR</td> </tr> <tr> <td>3 군</td> <td>6</td> <td>MR</td> <td>MM</td> <td>M(R+M)</td> </tr> <tr> <td>4 군</td> <td>6</td> <td>MM</td> <td>MR</td> <td>M(R+M)</td> </tr> <tr> <td>5 군</td> <td>6</td> <td>MR</td> <td>M(R+M)</td> <td>MM</td> </tr> <tr> <td>6 군</td> <td>6</td> <td>M(R+M)</td> <td>MM</td> <td>MR</td> </tr> </tbody> </table> <p>M(R+M): 한국아스트라제네카 크레스토정10밀리그램 1정과 한올바이오파마 글루코다운오알서방정750mg 1정 병용의, 1일 1회 5일간 반복투여 MR: 한국아스트라제네카 크레스토정10밀리그램 1정 단독의, 1일 1회 5일간 반복투여 MM: 한올바이오파마 글루코다운오알서방정750mg 1정 단독의, 1일 1회 5일간 반복투여</p>	투여군	피험자수	제 1 기	제 2 기	제 3 기	1 군	6	M(R+M)	MR	MM	2 군	6	MM	M(R+M)	MR	3 군	6	MR	MM	M(R+M)	4 군	6	MM	MR	M(R+M)	5 군	6	MR	M(R+M)	MM	6 군	6	M(R+M)	MM	MR	<p><평가항목> -약동학 평가 • 아토르바스타틴 및 메트포르민의 약동학</p> <p>-안전성 평가 • 이상반응 등</p> <p><시험결과> 병용투여로 인해 아토르바스타틴과 메트포르민의 약동학 유의한 변화 없음. •안전성 - 안전성 및 내약성 양호하였으며 군간 임상적 유의한 차이 없음</p>
투여군	피험자수	제 1 기	제 2 기	제 3 기																																						
1 군	6	M(R+M)	MR	MM																																						
2 군	6	MM	M(R+M)	MR																																						
3 군	6	MR	MM	M(R+M)																																						
4 군	6	MM	MR	M(R+M)																																						
5 군	6	MR	M(R+M)	MM																																						
6 군	6	M(R+M)	MM	MR																																						
1상	[DDI] YH14755-103		건강한 성인 남성	건강한 성인 대상자에서 YHR1705 및 YHR1706 투여 시 약	<투여용량 및 투여기간> - 6 군 3 기 1 일 1 회 5 일 반복투여	MR: 글루코다운오알서방정 750 mg 2정 (metformin HCl 1500 mg)과 크레스토정 20 mg 1정(rosuvastatin 20 mg)을 병용으로 1일 1회 5일간 반																																				

	<p>동학적 약물상호작용 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차 설계 제 1상 임상시험</p>		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>순서군</th> <th>1기</th> <th>휴약기</th> <th>2기</th> <th>휴약기</th> <th>3기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>MR</td> <td rowspan="6">10일</td> <td>R</td> <td rowspan="6">10일</td> <td>M</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>M</td> <td>MR</td> <td>R</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>R</td> <td>M</td> <td>MR</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>M</td> <td>R</td> <td>MR</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>R</td> <td>MR</td> <td>M</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>MR</td> <td>M</td> <td>R</td> </tr> </tbody> </table> <p>복투여</p> <p>M: 글루코다운오알서방정 750 mg 2정 (metformin HCl 1500 mg)을 단독으로 1일 1회 5일간 반복투여</p> <p>R: 크레스토정 20 mg 1정(rosuvastatin 20 mg)을 단독으로 1일 1회 5일간 반복투여</p> <p>휴약기: 각 기의 마지막 투약일로부터 다음 기의 첫 투약일까지 10일의 휴약기를 가졌다.</p> <p><평가항목></p> <p>-약동학 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> • 아토르바스타틴 및 메트포르민의 약동학 <p>-안전성 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이상반응 등 <p><시험결과></p> <p>병용투여로 인해 아토르바스타틴과 메트포르민의 약동학 유의한 변화 없음.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 안전성 - 안전성 및 내약성 양호하였으며 군간 임상적 유의한 차이 없음 	순서군	1기	휴약기	2기	휴약기	3기	1	MR	10일	R	10일	M	2	M	MR	R	3	R	M	MR	4	M	R	MR	5	R	MR	M	6	MR	M	R
순서군	1기	휴약기	2기	휴약기	3기																														
1	MR	10일	R	10일	M																														
2	M		MR		R																														
3	R		M		MR																														
4	M		R		MR																														
5	R		MR		M																														
6	MR		M		R																														
1상	<p>[FE]</p> <p>YH14755-102</p> <p>건강한 성인 대상자에서 로수바스타틴 및 메트포르민서방형의 병용 투여와 YH14755 단독 투여시의 안전성과 약동학적 특성을 비교 및 YH14755 의 약동학에 대한 음식물 영향을 평가하기 위한 무</p>	건강한 성인	<ul style="list-style-type: none"> • Study A - 건강한 성인 대상자에서 rosuvastatin 20mg(10mg, 2 정) 및 metformin HCl SR 1500mg (750 mg, 2 정)의 병용 투여와 YH14755 20/1500mg (rosuvastatin 10 mg/metformin HCl 750 mg의 복합제, 2 정) 단독 투여간의 안전성과 약동학적 특성을 비교·평가하고자 하였다. • Study B - 건강한 성인 대상자에서 음식물 섭취가 YH14755 20/1500mg 의 약동학에 미치는 영향을 공복 투여 시와 고지방식후 투여 시를 비교·평가하고자 하였다. <p><투여용량 및 투여기간></p>																																

작위배정, 공개, 단회
투여, 교차설계 임상
시험

[Study B]

군(Group)	대상자 수	제 1 기	휴약기	제 2 기
1	8	YH 공복 투여	14 days	YH 식후 투여
2	8	YH 식후 투여		YH 공복 투여

· YH 공복 투여: YH14755 20/1500mg 공복상태 단회 투여

· YH 식후 투여: YH14755 20/1500mg 고지방식사 후 단회 투여

투여방법

공복 투여군은 임상시험용의약품 투약일(D1 또는 D15) 오전 8 시경에 아침식사를 하지 않은 공복 상태로 물 240mL 와 함께 임상시험용의약품을 투약하고, 식후 투여군은 임상시험용의약품 투약일(D1 또는 D15) 오전 7 시 30 분경 고지방식사를 시작하고, 20 분 이내에 식사를 마치게 한 후, 오전 8 시경(또는 아침 식사 개시 후 30 분경) 물 240mL 와 함께 임상시험용의약품을 투약하였다. 또한, 임상시험용의약품 투약 후 1 시간 동안은 물 섭취를 제한하고, 투약 후 4 시간 동안은 금식 및 반드시 45 도 이상의 sitting position(완전히 누운 자세 금지)을 유지하도록 하였다.

<평가항목>

-약동학 평가

- 아토르바스타틴 및 메트포르민의 약동학

-안전성 평가

- 이상반응 등

<시험결과>

- 아토르바스타틴

YH14755 20/1500mg 공복투여에 대한 식후투여시 rosuvastatin의 기하평균 비(90% CI)는 AUClast, Cmax 각각 0.7029 (0.6260-0.7893), 0.6231 (0.5354-0.7251)로 식후 투여시 각각 약 30%, 37%씩 감소함

- 메트포르민

YH14755 20/1500mg 공복투여에 대한 식후투여시 metformin의 기하평균 비(90% CI)는 AUClast, Cmax 각각 1.2884 (1.1503-1.4432), 1.0677 (0.9239-1.2338)로 AUClast는 약 29% 증가하였으며 Cmax는 동등성 범위에 포함됨

• 안전성

- 공복 및 식후 투여시 안전성 있음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험제 목 (번호/저 널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
§ Efficacy							
3상	[YH14755-301] 이상지질혈증을 동반 한 제2형 당뇨병 환 자에서 YH14755투약 시의 안전성과 유효 성을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배 정, 다기관, 활성대조, 제3상시험		<p>[대상환자]</p> <p>1) 만 19 세 이상 75세 미만의 성인남녀</p> <p>2) 이상지질혈증을 동반한 제2형 당뇨병환자로서 스크리닝 검사에서 $6.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.0\%$ 및 스크리닝 방문시 $\text{LDL-C}(\text{mg/dL}) \leq 250$인 자</p> <p>- 무작위 배정시 적어도 8주 이상 당뇨병치료제를 투약하지 않고, 이상지질혈증 치료제를 적어도 4주 이상 투약하지 않은 대상자 중 $100 \leq \text{LDL-C}(\text{mg/dL}) \leq 250$, 공복 $\text{TG} \leq 400 \text{ mg/dL}$인 자</p>				
			<p>[투여용량 및 투여기간] 경구, 2주 + 14주, 복합제 투여</p> <p>투여한 제제</p> <ul style="list-style-type: none"> • YH14755 10/750mg SR정 (복합제) • 글루코다운오알서방정 750mg(메트포르민) • 크레스토정 10mg(로수바스타틴) <p>- 투여 용량</p> <p>- 2주차: 로수바스타틴 10mg, 메트포르민 750mg</p> <p>- 2주차 ~ 16주차: 로수바스타틴 20mg + 메트포르민 1500mg</p> <p>2주 후 강제증량하여 14주 유지</p> <p>1일 1회 저녁 식후 경구 투약</p>				
			<p>[평가항목]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 유효성 · 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 임상시험용의약품 투약 16주 후 HbA1c 및 LDL-C 변화 가. Metformin 1500mg과 비교한 YH14755 투여시의 Baseline 대비 16주 후 저밀도콜레스테롤(LDL-C)의 변화율 나. Rosuvastatin 20mg과 비교한 YH14755 투여시의 Baseline 대비 16주 후 HbA1c의 변화량 · 주요 2차 유효성 평가변수 : 가. (Metformin SR 투약군과 YH14755 투약군간 혈당강하 효과의 유사성 평가를 위한) 기저치 대비 임상시험용 의약품 투약 16주 후의 HbA1c 변화량 				

		<p>나. (Rosuvastatin 투약군과 YH14755 투약군간 이상지질혈증 치료효과의 유사성 평가를 위한) 기저치 대비 임상시험용 의약품 투약 16주 후의 LDL-C 변화율</p> <p>다. 기저치 대비 임상시험용 의약품 투약 4, 8, 12주 후의 LDL-C 변화율</p> <p>라. 기저치 대비 임상시험용 의약품 투약 4, 8, 12주 후의 HbA1c의 변화량</p> <p>마. 기저치 대비 임상시험용 의약품 투약 4, 8, 12, 16주 후의 다음의 지질 항목</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total cholesterol의 변화율 - High Density Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C)의 변화율 - LDL-C/HDL-C 비율의 변화량 - Total cholesterol/HDL-C 비율의 변화량 - Apolipoprotein B (Apo B)/Apolipoprotein A-I (ApoA-I)의 변화율 - Triglycerid의 변화율 <p>바. 투약 4, 8, 12, 16주 시점의 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) 기준에 따른 이상지질혈증 치료 목표 달성율</p> <p>사. 투약 4, 8, 12, 16주 시점의 Fasting plasma glucose 변화량</p> <p>아. 투약 4, 8, 12, 16주 시점의 목표당화혈색소 (7.0% 이하)에 도달한 시험대상자의 비율</p> <p>자. 투약 4, 8, 12, 16주 시점의 Homeostasis Model Assessment of β-cell function (HOMA-β), Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) 변화량</p> <p>● 안전성</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이상반응 - 임상실험실검사 - 활력징후 - 심전도 - 신체검사 <p>[Efficacy 결과]</p> <p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 일차 평가변수 : 로스바스타틴 단일요법 대비 복합제의 혈당강하효과 우월함을 입증함 메트포르민 단일요법 대비 복합제의 LDL-C 강하효과 우월함을 입증함 - 이차 평가변수 Metformin 단일요법과 복합제간의 당화혈색소 감소효과 유사함 입증하지 못함
--	--	---

		<p>: 복합제의 혈당강하효과가 Metformin 단일요법 대비 통계적으로 유의하게 감소 Rosuvastatin 단일요법 대비 복합제의 LDL-C 강하효과 유사함 입증하지 못함</p> <p>: 복합제의 LDL-C강하효과가 Rosuvastatin 단일요법 대비 통계적으로 유의하게 증가)</p> <p>☞ Metformin 단독투여군과 YH14755 투여군간의 당화혈색소 감소효과가 통계적으로 유의하게 차이남(p=0.0020). 단독투여군과 복합제 투여군 모두 당화혈색소를 기저치 대비 유의하게 감소시켰으나, 단독투여군의 당화혈색소 감소효과가 더 좋음</p> <p>[Safety 결과]</p> <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 복합제 투여군에서 발생한 이상반응은 빈도별로 소화불량 9(10.71%), 오심 7(8.33%), 피로 4(4.76%), 설사 3(3.57%)순이며 약물과 인과관계가 있는 이상약물반응은 빈도별로 소화불량 8(9.52%), 오심 7(8.33%), 설사 및 피로 각 3(3.57%)임 - 로수바스타틴 투여군에서 발생한 이상반응은 빈도별로 관절통 4(4.65%), 바이러스상기도감염 3(3.49%), 약물과 인과관계가 있는 이상약물반응은 빈도별로 설사, 가려움증 및 바이러스 상기도 감염 각 2(2.33%)임. - 메트포르민 투여군에서 발생한 이상반응은 빈도별로 설사 8(9.64%), 오심 4(4.82%), 소화불량 및 바이러스상기도감염 3(3.61%), 약물과 인과관계가 있는 이상약물반응은 빈도별로 설사 8(9.64%), 오심 4(4.82%), 소화불량 3(3.61%)임.
--	--	--

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 병용투여 대비 복합제의 약동학 특성 평가 결과, 두 성분 모두 동등성 범위내에 포함됨
- 약물상호작용 평가 결과, 메트포르민 단독 투여 대비 메트포르민/로수바스타틴 병용 투여시 메트포르민의 약동학에 영향을 미치지 않았고, 로수바스타틴 단독 투여 대비 메트포르민/로수바스타틴 병용 투여시 로수바스타틴의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않음. 또한 단독 투여 대비 안전성에 큰 차이 없음
- 식이 영향평가결과 및 용법용량(식후 투여)신청사항 인정 가능함
- 임상시험[YH14755-301] 핵심3상 임상시험의 안전성 유효성 입증여부
 - 메트포르민 관련 안전성 유효성 평가
 - 1차 유효성 평가변수를 만족하여 로수바스타틴 대비 병용투여의 당화혈색소 감소효과가 우월함을 입증하였으나, 2차 평가변수에서 메트포르민 단일제 대비 복합제투여의 혈당감소효과가 유사함을 입증하지 못하였음. 다만, 효능효과를 다음과 같이 신청하였으므로 이와 관련한 추가 자료 요청하지 않음.

<신청 효능효과>

이 약은 두 약물(로수바스타틴과 메트포르민)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 병용대체요법으로 사용한다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국사용 현황 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 복합제를 구성하는 단일 성분과 비교(신청 복합제 vs 로수바스타틴 단일제 vs 메트포르민 단일제)

<붙임> 위해성 관리계획 요약

회사명	(주)유한양행	허가일	2018.06.20
제품명	로수메트서방정 5/500mg 외 5건	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성 관리 계획 (ver. 3.0)
주성분 및 함량	(로수메트서방정 5/500밀리그램) 1정(약 907mg) 중 로수바스타틴칼슘 5.2mg(로수바스타틴 5mg) 메트포르민염산염 500mg (로수메트서방정 5/750밀리그램) 1정(약 1,230mg) 중 로수바스타틴칼슘 5.2mg(로수바스타틴 10mg) 메트포르민염산염 750mg (로수메트서방정 10/500밀리그램) 1정(약 897mg) 중 로수바스타틴칼슘 10.4mg(로수바스타틴 10mg) 메트포르민염산염 750mg (로수메트서방정 10/750밀리그램) 1정(약 1,230mg) 중 로수바스타틴칼슘 10.4mg(로수바스타틴 10mg) 메트포르민염산염 750mg (로수메트서방정 20/500밀리그램) 1정(약 1,061mg) 중 로수바스타틴칼슘 20.8mg(로수바스타틴 20mg) 메트포르민염산염 500mg (로수메트서방정 20/750밀리그램) 1정(약 1,384mg) 중 로수바스타틴칼슘 20.8mg(로수바스타틴 20mg) 메트포르민염산염 750mg		
효능·효과	이 약은 두 약물(로수바스타틴과 메트포르민)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 병용 대체요법으로 사용한다.		

안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> - 근육독성 - 유산산증 		
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> - 신부전 - 간장애 - 간질성 폐질환 - 저혈당 - 위장관 장애 - 심혈관계 사망을 증 가 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 약물 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 (시판 후 사용성적조사 실시) 	<p>첨부문서</p>
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> - 임신부/수유부 - 중증의 간장애 환자 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 	<p>첨부문서</p>

<ul style="list-style-type: none"> - 중증의 신장애 환자 - 소아 및 청소년 환자 - 고령자 - 임상시험에서 평가된 환자군과 다른 중증도의 질환을 가진 환자 	<p>(시판 후 사용성적조사 실시) (임부 및 수유부는 금기이므로 사용성적조사를 계획하지 않으나 정보가 수집된 경우 평가) (노인 정보가 수집된 경우 평가) (조사대상자 중 간장애 또는 신장애가 있는 경우 별도 분석)</p>	
---	--	--