

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2015년 1월 일

종류 : 품목허가

담당자	연구관	과 장
서현옥	강주혜	최기환

① 회사명	한국엠에스디(유)	② 문서번호	20140063285(14.4.4.) 20140062958(14.4.4.) 20140063082(14.4.4.) 20140063199(14.4.4.)
③ 제품명	아토젯정10/10밀리그램 아토젯정10/20밀리그램 아토젯정10/40밀리그램 아토젯정10/80밀리그램	④ 구분	수입, 전문, 218(동맥경화용제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	10/10mg: 1정(309.4mg) 중 에제티미브 10mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물 10.9mg (아토르바스타틴으로서 10mg) 10/20mg: 1정(414.7mg) 중 에제티미브 10mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물 21.7mg (아토르바스타틴으로서 20mg) 10/40mg: 1정(625.7mg) 중 에제티미브 10mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물 43.4mg (아토르바스타틴으로서 40mg) 10/80mg: 1정(1047.1mg) 중 에제티미브 10mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물 86.8mg (아토르바스타틴으로서 80mg)		
⑥ 성 상	10/10mg: 백색 내지 미백색의 한 면에 257이 새겨진 양면이 불록한 캡슐모양의 필름코팅정 10/20mg: 백색 내지 미백색의 한 면에 333이 새겨진 양면이 불록한 캡슐모양의 필름코팅정 10/40mg: 백색 내지 미백색의 한 면에 337이 새겨진 양면이 불록한 캡슐모양의 필름코팅정 10/80mg: 백색 내지 미백색의 한 면에 357이 새겨진 양면이 불록한 캡슐모양의 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B) 및 트리글리세라이드(TG), non-HDL-콜레스테롤을 감소시키		

	<p>고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위하여 이 약을 투여한다. 환자들은 다른 치료의 보조제(예, LDL apheresis)도 받을 수 있다.</p>
<p>⑧ 신청용법 · 용량</p>	<p>이 약을 투여 중인 환자는 반드시 적절한 지질 저하식을 지속적으로 해야 한다.</p> <p>이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 하루 중 아무 때나 투여한다.</p> <p>원발성 고콜레스테롤혈증 이 약의 용량범위는 1일 10/10mg ~ 10/80mg이다. 일반적으로 권장되는 초회용량은 1일 10/10mg 또는 10/20mg이다. 더 많은 LDL-콜레스테롤 감소효과가 요구되는 환자(55% 이상)인 경우 1일 10/40mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 투여를 시작 후 그리고/또는 용량 조정 후, 2주 이상의 간격을 지질치를 분석 한 후 용량을 조절해야 한다.</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg 또는 10/80mg이다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.</p> <p>소아환자 소아 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.</p> <p>고령환자 고령자에게 투여 시 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>신장애 환자 신장애 환자에게 투여 시 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>간장애 환자 경증(Child-Pugh Score 5~6)의 간장애환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도(Child-Pugh Score 7~9) 또는 중증(Child-Pugh Score 9를 초과)의 간기능 장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(일반적 주의 4) 간부전 환자' 참조)</p> <p>담즙산결합수지와의 병용투여 담즙산결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 4시간 이후에 이 약을 투여해</p>

	<p>야 한다.</p> <p>시클로스포린, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 또는 특정 프로테아제 억제제</p> <p>시클로스포린 또는 HIV 프로테아제 억제제인 티프라나비어와 리토나비어 또는 C형 간염 프로테아제 억제제인 텔라프레비어를 투여 받는 환자의 경우는 이 약의 치료를 피해야 한다. 로피나비어와 리토나비어를 투여 받는 HIV 환자에게 이 약의 치료 시에는 주의가 필요하며, 가장 낮은 용량의 사용이 필요하다. 클래리트로마이신, 이트라코나졸을 투여 받는 환자 또는 세퀴나비어와 리토나비어, 다루나비어와 리토나비어, 포삼프레비어 또는 포삼프레비어와 리토나비어를 투여 받는 HIV 환자에게 이 약의 치료 시에는 용량을 10/20mg으로 제한해야 하며, 임상평가를 적절히 하여 아토르바스타틴의 가장 낮은 필요용량을 확인하는 것을 권장한다. HIV 프로테아제 억제제인 넬피나비어를 투여 받는 환자에게 이 약의 치료 시 용량을 10/40mg으로 제한해야 하며, 임상평가를 적절히 하여 이 약의 가장 낮은 필요용량을 확인하는 것을 권장한다(‘일반적 주의 1) 근육병증/횡문근 용해’ 참조)</p> <p>다른 지질저하치료와의 병용</p> <p>피브레이트와 이 약을 병용 투여하는 것은 권장되지 않는다(‘일반적 주의 5) 피브레이트계 약물’, ‘상호작용 3) 다른 상호작용’ 참조)</p>
<p>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</p>	<p>기밀용기, 30℃ 이하에서 보관, 제조일로부터 24개월</p>
<p>⑩ 기원 및 개발경위</p>	<p>장내 콜레스테롤 및 피토스테롤의 흡수에 대한 선택적 억제제인 에제티미브와 3-히드록시-3-메틸글루타릴-보조효소 A(HMG-CoA) 환원효소 억제제인 아토르바스타틴의 복합제로 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 고지혈증 성인 환자를 대상으로 한 식이요법의 보조제로써 개발됨</p>
<p>⑪ 약리작용기전</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 아토르바스타틴은 콜레스테롤 생합성의 율속 단계인 HMG-CoA Reductase를 경쟁적으로 저해하여 콜레스테롤 수치를 낮추는 효과를 가지는 스타틴계 약물 • 에제티미브는 스타틴 계열과 다르게 소장에서 콜레스테롤의 흡수를 선택적으로 억제하는 약물로서 내장으로부터의 콜레스테롤 운반에 관여한다고 알려져 있는 Niemanpick C1-like 1 protein을 차단하는 약물
<p>⑫ 국내외 사용현황</p>	<p><동 복합제 국내 허가 현황></p> <p>① 미국: LIPTRUZET, Merck Sharp & Dohme Corp. (2013.5.3. 허가)</p> <p>* 최초 허가 당시에는 ‘에제티미브 + 무정형(amorphous) 아토르바스타틴’이었으나 14.5.에 ‘에제티미브 + 결정형(crystalline) 아토르바스타틴’으로 규격을 변경함</p> <p>② 유럽: ATOZET, Merck Sharp & Dohme Limited(2014.09.10. 허가)</p>

	<p><각 주성분 단일제 국내 허가 현황></p> <p>① 한국화이자제약(주), 리피토정 10, 20, 40, 80mg</p> <p>② 한국엠에스디(유), 이지트롤정</p>
⑬ 관련조항	<p>의약품의 품목허가신고심사 규정 제27조제1항</p> <p>[별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제→복합제)</p>
⑭ 검토결과	시정적합
<p><참고사항></p> <p>※ 허가조건</p> <p>○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 따른 재심사 6년 부여</p> <p>1. 약사법 제32조 및 의약품등의안전에관한규칙 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임</p> <p>- 재심사기간 : 2015.1.23. ~ 2021.1.22.(6년)</p> <p>- 재심사신청기간: 2021.1.23. ~ 2021.4.22.</p> <p>2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.))을 준수할 것</p> <p>3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음</p> <p>붙임 1. 검토의견(시정사항)</p> <p>2. 안전성·유효성 검토요약</p>	

붙임 1. 검토의견 - 한국엠에스디(유), 아토젯정 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 밀리그램

<시정사항>

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

□ 효능효과

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 (HoFH)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다.

아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V 에 대해서는 연구되지 않았다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다('사용상의 주의사항' 중 '13. 기타, 이상지질혈증 치료지침 (NCEP ATP III Guideline 요약표)'항 참조).

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

□ 용법용량

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.

이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.

원발성 고콜레스테롤혈증

이 약의 용량범위는 1일 10/10mg~10/80mg이다. 초회용량으로 1일 10/10mg 또는 10/20mg 이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이(55% 이상) 요구되는 환자의 경우, 초회용량으로 1일 10/40mg이 권장된다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 2주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg 또는 10/80mg이다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.(‘5. 일반적 주의’ 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자(‘5. 일반적 주의’ 참조)
- 3) 근질환 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(‘7. 임부 및 수유부에 대한 투여’ 참조)
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자
- 2) 중등증 또는 중증의 간기능 장애 환자
- 3) 다음과 같은 근육병증/ 횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
 - (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력
 - (2) 갑상선기능저하증
 - (3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력
 - (4) 스타틴 계열 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
 - (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 요인을 가진 경우
 - (7) 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우
- 4) 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자

4. 이상반응

이 약(에제티미브와 아토르바스타틴)에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여 기간의 중앙값은 12주였으며 628명의 환자(연령 범위: 만 18-86세, 여성: 59%, 코카시안: 85%, 흑인: 6%, 히스패닉: 5%, 아시아인: 3%) 중 이상반응으로 투여를 중단한 환자는 이 약 투여군에서 6%, 위약 투여군에서 5%였다.

위약군보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생하여 약물 투여 중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응은 다음과 같다.

- 근육통(0.8%)
- 복통(0.8%)
- 간 효소 상승(0.8%)

이 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응(발생률이 2% 이상이며 위약군보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생)은 ALT 증가(5%), AST 증가(4%), 근골격계 통증(4%)이었다.

다음 표는 위약 대조 임상시험에서 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자(255명)의 2% 이상에서 보고되고 위약군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생 빈도를 요약한 것이다.

<표 1>*. 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되고 위약군보다 높은 비율로 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	위약군(% n=60)	에제티미브 10mg (% n=65)	아토르바스타틴* (% n=248)	이 약(% n=255)
신경계 장애 어지러움	0	6	<1	2
호흡기, 흉부 및 종격동 장애 기침				

신체기관별 이상반응	위약군(% n=60)	에제티미브 10mg (% n=65)	아토르바스타틴† (% n=248)	이 약(% n=255)
	0	3	<1	2
위장관계 장애				
복통	2	2	4	3
구역	0	2	5	3
근골격계 및 결합 조직 장애				
관절통				
근육 약화	0	5	6	3
근골격계 통증	0	2	0	2
	3	8	5	4
대사 및 영양계 장애				
고칼륨혈증	0	0	<1	2
감염 및 침습				
기관지염	0	2	2	2
부비강염	0	3	2	2
혈관계 장애				
홍조	0	0	<1	2
검사				
ALT 증가	0	0	2	5
AST 증가	0	0	<1	4

* 이 약의 주성분을 병용 투여한 위약 대조 임상시험

† 모든 용량

12주 임상시험을 완료한 후, 적합한 환자들에 대해 추가로 48주간 이 약의 주성분인 에제티미브와 아토르바스타틴을 병용투여(10/10 ~ 10/80mg)하거나 아토르바스타틴(10-80mg/일)을 투여하였다. 에제티미브와 아토르바스타틴의 장기간 병용 투여 시 전반적인 안전성 양상은 아토르바스타틴 단일 투여와 유사하였다.

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

○ 아토르바스타틴에서 수집된 정보

1) 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여기간의 중앙값은 53주였으며 16,066명의 환자(아토르바스타틴 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명) 중 인과관계와 상관없이 이상반응으로 인하여 약물 투여를 중단한 비율은 아토르바스타틴 투여군에서 5.2%, 위약 투여군에서 4.0%였다.

2) 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 자주($\geq 1/10$), 자주($\geq 1/100$, $<1/10$), 때때로($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$)

(1) 전신 : 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열

- (2) 감염 : 자주 코인두염
- (3) 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
- (4) 소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 췌장염
- (5) 호흡기계 : 자주 인두·후두 통증, 코피
- (6) 정신계 : 때때로 불면증, 악몽
- (7) 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증
- (8) 근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 과열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증
- (9) 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증
- (10) 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
- (11) 간·담도계 : 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전
- (12) 눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
- (13) 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실
- (14) 피부 및 부속기계 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물질피부염, 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)
- (15) 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
- (16) 검사 : 자주 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티나아제 증가, 때때로 요중 백혈구 양성

3) 아토르바스타틴에 대한 위약대조 임상시험 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.

- (1) 정신계 : 악몽
- (2) 눈 : 시야 흐림
- (3) 귀 : 이명
- (4) 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치 이상(혈청 ALT 수치의 증가), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위·십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후증(배설 뒤 남는 통증)
- (5) 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
- (6) 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진
- (7) 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승
- (8) 피부 및 부속기계 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
- (9) 비뇨생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨

- (10) 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
- (11) 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종
- (12) 특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착
- (13) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
- (14) 내분비계 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
- (15) 신장 : 칼륨상승, BUN상승
- (16) 기타 : 뇌경색, 심계항진, 빈맥
- (17) 검사 : 소변 중 백혈구 양성

4) 혈장 크레아틴키나아제 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생하는데 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다.

5) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.

- (1) 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78 % (205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다.
- (2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70% (97례/2,625례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.

6) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- (1) 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- (2) 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- (3) 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
- (4) 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- (5) 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.

7) 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989-2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- AST증가

○ 에제티미브에서 수집된 정보

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

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타내었다. <표 2*> 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

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

* <표 3>에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 3 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다.

에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전이 효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다.

에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 3>에 나타내었다.

<표 3*> 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 +스타틴 계 약물** (%, n=925)
전신				
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
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
감염				
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
근-골격계				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

*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 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노전이효소의 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), 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥ 1/100, <1/10).

- 에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
- 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
- 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군: 복통

5) 시판후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티닌포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해(‘4. 일반적 주의’항 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 감염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT증가 및 AST증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질환
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 흉조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

5. 일반적 주의

1) 근육병증/횡문근융해

근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자(‘3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.

격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해석이 어려우므로 CPK를 측정하지 않는다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다.

5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 권태 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육허약이 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야한다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스타틴 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여한다.

이 약의 주성분인 아토르바스타틴과 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우, 횡문근융해의 위험이 증가한다. 그러므로 가능한 이러한 약물들을 대신하여 상호작용이 없는 대체 요법을 고려해야 한다. 그러나 이러한 약물들과 이 약의 병용 투여가 불가피한 경우라면 유익성 및 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다.

환자가 아토르바스타틴 혈중 농도를 증가시키는 약물을 투여하는 경우, 이 약의 최대 용량을 감량할 것을 권장한다. 강력한 CYP3A4 저해제를 투여하는 경우에는 이 약의 개시 용량을 감량해야하며 이들 환자에게는 적절한 임상적 모니터링이 권장된다.

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이러한 요인을 가진 환자들에게 골격근에 미치는 영향에 대한 면밀한 모니터링은 도움이 될 수 있다.

다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CPK가 정상상한치의 10배 이상 증가하는 증상을 동반하는 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증을 일으킬 수 있다.

아토르바스타틴 고용량과 사이클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV 단백질효소 저해제)와 같은 특정 약물과의 병용투여는 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다.

스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성 괴사성근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

넓은 부위의 근육통, 근육압통, 또는 근육허약 그리고/또는 현저한 CPK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 권태 혹은 열을 동반한 원인불명의 근육통, 근육압통, 근육허약이 나타나거나 이 약을 중단한 이후에도 근육에서의 징후 및 증상이 나타나는 경우에 이를 즉시 보고하도록 환자에게 교육해야 한다.

만일 CPK가 현저하게 상승하거나 근육병증이 진단되거나 또는 의심되는 경우에는 이 약 투여를 중단해야 한다.

스타틴을 투여하는 동안 근육병증의 위험은 사이클로스포린, 피브릭산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, C형 간염 단백분해효소 저해제인 텔라프레비르, HIV 단백분해효소 저해제의 병용요법(사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르와, 티프라나비르와 리토나비르와, 다루나비르와 리토나비르와, 포삼프레나비르와, 포삼프레나비르와 리토나비르와 포함), 니코틴산, 아즐게 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 따라서 이러한 약물들과의 병용투여를 고려하는 경우, 잠재적 유익성 및 위험성을 면밀히 평가해야 하고 특히 이 약을 투여하는 첫 달과 병용약물의 용량증량을 위한 적정기간 동안 환자에게 근육통증, 근육압통 또는 근육허약과 관련된 징후 또는 증상이 나타나는지 면밀히 모니터링 해야한다.

또한 이러한 약물들과 병용 투여 시 이 약의 시작용량 및 유지용량의 감량을 고려해야 한다(“6. 상호작용/항 참조). 이러한 경우에는 정기적으로 CPK를 측정해야 하나 이러한 모니터링이 중증 근육병증의 발생을 예방하는 것은 아니다.

다음 표 4는 상호작용 약물과 이 약 처방 시 권고사항이다.

표 4. 아토르바스타틴과 병용투여 시 근육병증/횡문근융해의 위험 증가와 관련된 약물상호작용

상호작용 약물	이 약 처방 시 권고사항
시클로스포린, HIV 단백분해효소 저해제(티프라나비르와 리토나비르 병용), C형 간염 단백분해효소 저해제(텔라프레비르), 깬피브로질, 푸시드산	이 약을 투여하지 않는다.
HIV 단백분해효소 저해제(로피나비르와 리토나비르 병용)	이 약과 병용 투여 시 주의해야 하며 최저용량으로 투여해야 한다.
클래리트로마이신, 이트라코나졸, HIV 단백분해효소 저해제(사퀴나비르와 리토나비르 병용*, 다루나비르와 리토나비르 병용, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 병용)	이 약 투여량은 1일 10/20mg을 초과하지 않는다.
HIV 단백분해효소 저해제(넬피나비르), C형 간염 단백분해효소 저해제(보세프레비르)	이 약 투여량은 1일 10/40mg을 초과하지 않는다.
* 이 약과 병용 투여 시 주의해야 하며 최저용량으로 투여해야 한다.	

아토르바스타틴과 콜키신 병용투여 시 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 보고되었다. 따라서 이 약과 콜키신을 병용 처방 시 주의해야 한다.

급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.

○ 에제티미브

근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다.

에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴을 복용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에제티미브와 피브릭산 유도체와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여

시에도 횡문근융해가 보고되었다.

이 약과 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

2) 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다.

아토르바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용한 환자에서의 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전이 드물게 보고되었다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재투여하지 않는다.

이 약을 알코올 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조)

○ 아토르바스타틴

다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 아토르바스타틴을 투여 받는 환자의 0.7%에서 혈청 아미노전이효소의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 경우가 2회 이상 발생)이 발생하였다. 이러한 이상 증상은 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80mg에서 각각 0.2, 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였다.

아토르바스타틴 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지해야 한다. 또한 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에도 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

○ 에제티미브

대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였다.

에제티미브와 아토르바스타틴의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노전이효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 쓸개즙 정체와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 기저치로 회복되었다.

3) 내분비계 기능

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의

증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈관성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

4) 최근 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(TIA)을 경험한 환자에서의 사용

관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월 이내에 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg 또는 위약을 투여한 임상시험(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)에 대한 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서 아토르바스타틴 80 mg 투여군은 위약군과 비교하여 출혈성 뇌졸중의 발생률이 높았다(아토르바스타틴 투여군 55명(2.3%) 대 위약군 33명(1.4%)). 특히 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중 또는 열공경색증을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였다. 이러한 환자들에서 아토르바스타틴 80mg의 위해성 및 유익성의 균형은 확실하지 않으므로 이 약 투여 시작 전에 출혈성 뇌졸중의 잠재적 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다.

5) 간질성 폐질환

일부 스타틴계열 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 한다.

6) 당뇨

스타틴이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴의 혈관성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

7) 간염

아토르바스타틴 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.

8) 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반

아토르바스타틴을 투여한 환자에서 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

9) 다른 약물과의 병용투여

- (1) 항응고제 : 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루인디온을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트

롬빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다.

- (2) 피브레이트계 약물: 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요법이 고려되어야 한다.
- (3) 보세프레비르: 아토르바스타틴은 보세프레비르와 병용 투여 시 노출이 증가한다. 이 약과 보세프레비르의 병용투여가 필요한 경우, 이 약은 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링하면서 1일 10/20mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 적정해야 한다.
- (4) 담즙산 결합 수지: 이 약은 담즙산 결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.
- (5) 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야하며 사이클로스포린의 혈중 농도를 모니터링 해야 한다.

10) 가임여성

가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

11) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 아토르바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

이 약의 주성분인 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되며 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1과 같은 수송체 단백질의 기질이다. 그러므로 아토르바스타틴과 CYP3A4 저해제 또는 수송체 단백질 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈중 농도 및 근육병증의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 피브릭산 유도체 또는 에제티미브와 같이 근육병증을 유발할 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우에도 이러한 위험이 증가할 수 있다.

다른 약물들과 아토르바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아토르바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 아토르바스타틴

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증가는 CYP3A4에 대한 효과의 변동성에 의존한다.

- (1) 에리트로마이신, 클래리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진

에리트로마이신(1일 1회 500 mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 에리트로마이신 또는 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

- (2) 단백질분해효소 저해제와의 병용: C형 간염 단백질분해효소 저해제인 텔라프레비르 뿐만 아니라 몇몇 HIV 단백질분해효소 저해제와 아토르바스타틴 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 단백질분해효소 저해제인 티프라나비르와 리토나비르 병용요법 또는 C형 간염 단백질분해효소 저해제인 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 아토르바스타틴과의 병용은 피해야 한다.

HIV 단백질분해효소 저해제인 로피나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아토르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백질분해효소 저해제인 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포삼프레나비르, 또는 포삼프레나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아토르바스타틴 용량은 20 mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 한다.

HIV 단백질분해효소 저해제인 넬피나비르를 투여받는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40 mg으로 제한되고 최소 필요 용량이 적용될 수 있도록 적절한 임상평가가 권장된다.

C형 간염 단백질분해효소 저해제인 보세프레비르 800mg, 1일 3회와 아토르바스타틴 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여 시 아토르바스타틴의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였다. 보세프레비르를 투여하는 환자에서는 아토르바스타틴 용량이 1일 40mg를 초과해서는 안된다.

- (3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 40 mg과 이트라코나졸 200 mg 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC가 현저하게 증가하였다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

2) 아토르바스타틴은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예. 사이클로스포린)와 병용투여 시 아토르바스타틴의 생체 이용율을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

3) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우, 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.

4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시(예, 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1 억제) 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우, 동시에 투여하는 것이 권장되며 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 유효성에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

5) 아토르바스타틴과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용율을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg 과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토

르바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안 된다.

- 7) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 아토르바스타틴 80 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 약 20 % 정도 증가하였다. 디곡신을 투여하는 환자의 경우 적절히 모니터링해야 한다.
- 8) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴 병용투여 시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 각각 약 30 %, 20 %씩 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다.
- 9) 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 단독으로 투여하는 경우보다 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.
- 10) 제산제 : 아토르바스타틴과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제 (antacid) 현탁액과 병용투여 시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 11) 와파린 : 아토르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다.
- 12) 안티피린 : 아토르바스타틴과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
- 13) 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 14) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- 15) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여 시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
- 16) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여 시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.
- 17) 딜티아젠프 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젠프(240 mg) 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
- 18) 자몽주스 : 자몽주스는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
- 19) 푸시드산 : 비록 아토르바스타틴과 푸시드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 증세의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.
- 20) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴의 감량을 고려해야 한다.
- 21) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근

용해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신의 병용투여에서 보고되었으므로 아토르바스타틴과 콜키신을 같이 처방하는 경우, 주의가 요구된다.

- 22) 겐피브로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 겐피브로질 병용투여 시 근육병증/횡문근용해의 위험이 증가하므로 겐피브로질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.
- 23) 피브레이트계 약물 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 피브레이트계 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험이 증가한다고 알려졌다. 따라서 아토르바스타틴과 피브레이트계 약물 병용투여 시 주의해야 한다.

○ 에제티미브

- 1) 콜레스티라민: 에제티미브와 콜레스티라민 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소할 수 있다.
- 2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성·유효성을 평가하였다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
 - (1) 겐피브로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겐피브로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
 - (2) 페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- 3) HMG-CoA 환원효소 억제제: 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 에제티미브를 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 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소~51% 증가).
- 5) 항응고제: 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온 병용투여 시, INR을 적

절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다.

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다.

임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 유의성이 없다는 점을 알려준 후에만 투여한다.

- 2) 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유의성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

○ 아토르바스타틴

- 1) 아토르바스타틴은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여 금기이다. 그러므로 가임 여성은 적절한 피임방법을 강구해야 한다. 아토르바스타틴은 임신할 가능성이 없는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여할 수 있다.
- 2) 아토르바스타틴의 수유 중 투여는 금기이다. 아토르바스타틴이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유 중인 유아에게 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

○ 에제티미브

- 1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다. 에제티미브로 인한 잠재적 유의성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에게 사용해야 한다.
- 2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.
- 3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있

다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다.

- 4) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났다.
- 5) 동물실험(랫트)에서 에제티미브는 유즙으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에제티미브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령(만 65세 이상)은 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

활동성 간질환 또는 간 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’, ‘5. 일반적 주의’ 참조).

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B)환자의 경우 현저하게(C_{max} 가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다(‘5. 일반적 주의’ 참조).

○ 에제티미브

중증의 신장애 환자($n=8$, 크레아티닌클리어런스 $\leq 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)에게 에제티미브 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.

12. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴은 광범위한 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

○ 에제티미브

- 1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
- 2) 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에제티미브를 18명의 원발성 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 기타

○ 아토르바스타틴

- 1) 발암성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였다. 전신노출은 AUC₀₋₂₄ 에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자 이상이 증가되었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생산 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.
- 2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유화 및 왈러변성)을 유발한다.

- (1) 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포 형성이 관찰되었다.
- (2) 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다.
- (3) 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.

○ 미국 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)

위험도 분류	LDL 목표 (mg/dL)	치료적 생활양식 변화 ^a 를 시작하는 LDL 수준 (mg/dL)	약물치료를 고려하는 LDL 수준 (mg/dL)
CHD 및 CHD 위험에 상당하는 위험 ^b (10년간 위험도 > 20%) ^c	<100	≥100	≥130 (100-129: 선택적 약물) ^d
2+ 위험 인자 ^e (10년간 위험도 ≤ 20%) ^c	<130	≥130	10년간 위험도 10-20%: ≥130 ^f 10년간 위험도<10%: ≥160 ^f
0-1 위험 인자 ^f	<160	≥160	≥190 (160-189: 선택적 LDL-저하약물)

* CHD: Coronary Heart Disease, 관상동맥질환

- 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 LDL 감소를 강화, 2) 체중 감량, 3) 신체활동 증가
- b. CHD 위험에 상당하는 위험은 다음 내용을 포함한다.: 당뇨, CHD에 대한 10년간 위험도 20% 이상을 초래하는 다양한 위험 인자, 동맥경화성 질환의 다른 임상적 형태(말초동맥질환, 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 경우 이 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 mmHg 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 제한다.
- f. 0-1위험인자인 거의 모든 사람들의 10년간 위험도는 10% 미만이다.; 따라서 0-1 위험인자인 사람들에게 대한 10년간 위험도 평가는 불필요하다. 끝.

붙임 2 안전성·유효성 검토요약

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제7호,

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량 새로운 조성(복합제)

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}																																
		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)	가	나	다	라	마				바	가	나	다	가	나
제출자료	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×	○	△	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	주2
제출여부	○																×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○		
면제사유	1) ICH M3(R2)에 근거하여 단회투여독성시험 면제 2) 동일 적응증에 대한 복합제를 개발하는 경우이므로 동 규정 제28조제4항에 따라 효력시험 면제																																	

[심사자 종합적 검토의견]

- 반복투여 독성시험 결과, 2가지 주성분의 병용 투여로 인한 특이적인 독성학적 결과는 관찰되지 않았음. 간에 대한 병리학적 독성 소견은 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여 시 일반적으로 발생한다고 알려진 증상이며, 제출된 임상시험의 복합제 투여군에서 아토르바스타틴 단독 투여군과 발생 양상이 유사하였으므로 병용 투여에 대한 독성학적 우려 사항은 없다고 판단됨
- 제출한 임상시험에서 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여의 유효성을 입증하였으므로, 제출한 임상시험자료에 근거하여 신청한 효능·효과 및 용법·용량은 인정 가능함. 안전성 통합 분석 결과, 아토르바스타틴과 에제티미브 병용 시 안전성 프로파일은 각 단일제 투여시와 유사하였으므로 추가적인 안전성 이슈는 나타나지 않음
- 치료적 확증 임상시험에서 아토르바스타틴 및 에제티미브 단일제를 병용투여하였으므로 복합제 허가를 위하여 아토젯정 10/10mg, 10/80mg 함량제제는 단일제 병용투여와의 생물학적동등성시험을 실시하고, 아토젯정 10/20mg, 10/40mg 함량제제는 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 아토젯정 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 밀리그램
- 주성분: 에제티미브 10mg + 결정형 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80mg
- 약리작용 기전: 아토르바스타틴은 콜레스테롤 생합성의 율속 단계인 HMG-CoA Reductase를 경쟁적으로 저해하여 콜레스테롤 수치를 낮추는 효과를 가지는 스타틴계 약물이며 에제티미브는 스타틴 계열과 다르게 소장에서 콜레스테롤의 흡수를 선택적으로 억제하는 약물로서 내장으로부터의 콜레스테롤 운반에 관여한다고 알려져 있는 Niemanpick C1-like 1 protein을 차단하는 약물임

1.2 기원 및 개발경위

- 아토젯정은 장내 콜레스테롤 및 피토스테롤의 흡수에 대한 선택적 억제제인 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제인 아토르바스타틴의 복합제로 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 고지혈증 성인 환자를 대상으로 한 식이요법의 보조제로써 개발됨
- 동 신청 품목은 에제티미브 + 결정형 아토르바스타틴 복합제로 2014.09.10.자로 유럽에서 허가를 취득 하였음(ATOZET, MSD). 에제티미브 + 무정형 아토르바스타틴 복합제로는 MSD의 LIPTRUZET이 2013.05.03.에 미국 FDA의 허가를 받은 후, 2014.05에 에제티미브+결정형 아토르바스타틴 복합제로 규격변경함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B) 및 트리글리세라이드(TG), non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위하여 이 약을 투여한다. 환자들은 다른 치료의 보조제(예, LDL apheresis)도 받을 수 있다.

- 유사 복합제: 한국엠에스디(유), 바이토린정 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 밀리그램

- 주성분: 에제티미브 10mg + 심바스타틴 10, 20, 40, 80mg

- 효능효과:

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포B단백(Apo B) 및 트리글리세라이드(TG)을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료

가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다.

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 에제티미브: 별첨규격(성상, 확인, 비선광도, 순도, 수분, 강열잔분, 입자도, 정량법)
- 아토르바스타틴칼슘 삼수화물: 별첨규격(성상, 확인, 순도, 수분, 정량법)
- 기준 및 시험방법: 성상, 확인, 용출, 순도, 제제균일성, 함량

3. 안정성에 관한 자료

- 신청사항: 기밀용기, 30℃이하 보관, 제조일로부터 36개월
- 제출자료: 장기 24개월, 가속 6개월 시험자료 제출

4. 독성에 관한 자료¹⁾

4.1 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	랫드/SD	경구	3개월	① 시험군(에제티미브/아토르바스타틴) 수컷: 15/10, 15/30, 250/30, 250/100 암컷: 15/10, 15/30, 50/30, 50/100 ② 대조군(아토르바스타틴) 수컷, 암컷: 100	Yes	SN99500
	비글견	경구	3개월	① 시험군(에제티미브/아토르바스타틴) 0.3/1, 3/1, 3/10, 30/10 ② 대조군(아토르바스타틴) 수컷, 암컷: 10	Yes	SN99501

4.2 시험결과

4.2.1 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- ICH M3(R2)에 따라 면제

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- SD 랫드에 13주간 실시하였음. 수컷에는 0(용매대조군), 15/10, 15/30, 250/30, 250/100 mg/kg/day (에제티미브/아토르바스타틴 병용투여), 100 mg/kg/day (아토르바스타틴 단독투여)을 투여하였고 암컷에는 15/10, 15/30, 50/30, 50/100 mg/kg/day (에제티미브/아토르바스타틴 병용투여), 100 mg/kg/day (아토르바스타틴 단독투여)을 투여하였으며 수컷과 암컷 모두 용량군 당 10마리씩 투여함. 시험 물질 투여 후 회복기간은 두지 않았음
- 최고용량 복합제 투여군 중 암컷 한마리에서 탈모증(뒷다리/전신)과 복부팽만이 나타남
- 아토르바스타틴 단독군을 포함하여 복합제 투여용량이 증가할수록 Aspartate aminotransferase, Alkaline phosphatase가 증가하였으며 아토르바스타틴 단독군과 최고용량 복합제 투여군은 Alanine aminotransferase 및 Sorbital dehydrogenase가 증가함
- 아토르바스타틴 단독군을 포함하여 복합제 투여군의 수컷과 복합제 최고용량 투여군 중 암컷에서 Globuline 농도가 감소하였으며 Albumine/Globuline 비율은 증가하였음
- 아토르바스타틴 단독군을 포함하여 모든 복합제 투여군에서 간세포 문맥주위 비대, 담즙 증식 및

1) 독성시험에서 시험물질은 타펜타돌염산염(tapentadol.HCL, BN200, R331333)임

- 세포 부위 변경(투명세포, 호중구 증가부위, 공포성 세포 부위)이 나타났으며 아토르바스타틴 단독군과 복합제 고용량 및 최고용량 군에서는 단일 간세포 괴사가 나타났음
- 복합제 투여용량이 증가할수록 간에 나타난 독성 작용은 증가하였으나 이는 대조군인 아토르바스타틴 단독군과 유사하였으며 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여로 인한 특이적인 독성 결과는 관찰되지 않았음
 - 각 성분의 노출추정치는 다음 표와 같음(CTD 2.6.6 중 Table 2.6.6:2). 노출추정치에 근거하여 에제티미브와 아토르바스타틴은 노출에 상호 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨

Dose ^a (mg/kg)	Sex	AUC(0-24 hr) (ng·hr/mL)				
		Ezetimibe	Conjugated Ezetimibe	Atorvastatin	Ortho-hydroxy Atorvastatin	Para-hydroxy Atorvastatin
15/10	M	NC	2030	49.6 ^b	57.9	3.34
15/30	M	NC	2125	222	253	19.8 ^b
250/30	M	61.1	10923	222	296	44.2
250/100	M	83.0	19531	1399	1219	286
0/100	M	NA	NA	2363	2951	360
15/10	F	NC	2859	49.3 ^b	35.2	6.87
15/30	F	NC	2272	153	129	36.3
50/30	F	79.2	12673	223	119	25.0
50/100	F	10.4 ^b	16574	2939	1389	616
0/100	F	NA	NA	1607	1191	234

a: Dose ezetimibe/dose atorvastatin
b: AUC(0-8 hr)
NC = Not calculated, too few plasma concentrations over the sampling interval; NA = Not applicable

- 비글견에 13주간 0(용매대조군), 0.3/1, 3/1, 3/10, 30/10 mg/kg/day(에제티미브/아토르바스타틴 병용투여), 100 mg/kg/day (아토르바스타틴 단독투여)을 투여하였고 용량군당 4마리씩 투여함. 시험물질 투여 후 회복기간은 두지 않았음
 - 아토르바스타틴 단독군을 포함하여 모든 복합제 투여군에서 Alanine aminotransferase가 증가하였고 복합제 투여군 중 고용량 및 최고용량 투여군에서 Aspartate aminotransferase 및 Alkaline phosphatase가 증가하였으며 Total Protein 및 Albumin 농도는 감소하였음.
 - 아토르바스타틴 단독군을 포함하여 모든 복합제 투여군에서 간 무게가 감소하였으며 이는 복합제 투여량이 증가할수록 감소 정도가 컸음.
 - 모든 투여군에서 간세포 세포질 호산구가 증가하였으며 복합제 투여량이 증가할수록 쓸개관 증식, 세포질 색소 누적(지방갈색소)을 동반한 쿠퍼 세포 증식, 문맥 주위 간세포 증식이 나타났음.
 - 복합제 투여용량이 증가할수록 간에 나타난 독성 작용은 증가하였으나 이는 대조군인 아토르바스타틴 단독군과 유사하였으며 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여로 인한 특이적인 독성 결과는 관찰되지 않았음.
 - 각 성분의 노출추정치는 다음 표와 같음(CTD 2.6.6 중 Table 2.6.6:3). 노출추정치에 근거하여 에제티미브와 아토르바스타틴은 노출에 상호 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨.

Dose ^a (mg/kg/day)	Sex (n) ^b	Ezetimibe		Conjugated Ezetimibe		Atorvastatin		Ortho-hydroxy Atorvastatin		Para-hydroxy Atorvastatin	
		AUC(0-tf) ^c (ng·hr/mL)	tf	AUC(0-tf) ^c (ng·hr/mL)	tf	AUC(0-tf) ^c (ng·hr/mL)	tf	AUC(0-tf) ^c (ng·hr/mL)	tf	AUC(0-tf) ^c (ng·hr/mL)	tf
0.3/1	M (4) F (4)	3.97 ^d (2.22-7.45)	19.4	127 ^d (36.7-270)	24	22.5 (14.3-32.7)	8	18.2 (5.79-32.3)	8	NC	NA
3/1	M (4) F (4)	45.1 (9.41-164)	24	750 (256-1456)	24	21.2 (14.2-37.3)	14	15.3 (9.96-23.5)	10	NC	NA
3/10	M (4) F (4)	40.0 (15.2-124)	24	848 (284-3426)	24	280 (155-506)	16	368 (204-609)	20	88.3 (47.3-217)	10
30/10	M (4) F (4)	339 (95.3-678)	24	3542 (1176-8324)	24	362 (163-608)	16	514 (128-1024)	22	109 (42.2-354)	10
0/10	M (4) F (4)	NA	NA	NA	NA	473 ^e (107-2135)	16	309 (99.0-647)	18	115 ^f (22.9-601)	14

a: Dose ezetimibe/dose atorvastatin
b: n = number of animals receiving the dose; M = male; F = female
c: Values are the mean (range) of males and females combined
d: n = 7 (4M and 3F)
e: Excluding one female dog with a very high AUC (tf) value of 2135 ng·hr/mL for atorvastatin, the mean AUC(0-tf) = 235.
f: Excluding one dog with a very high AUC (tf) value of 601 ng·hr/mL for para-hydroxy atorvastatin, the mean AUC(0-tf) = 45.5.
NC = Not calculated, too few plasma concentrations over the sampling interval; NA = Not applicable

- 랫드 및 비글견 모두 독성 표적 장기는 간이었으며 이러한 독성학적 결과들은 투여한 용량이 증가할수록 발생률 및 중증도가 증가하였음. 간 독성은 아토르바스타틴을 단독투여한 대조군과 증상 및 발현 정도가 유사하였음. 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여로 인한 특이적인 독성학적 결과는 없었음.

4.2.3 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 해당 없음

4.2.4 생식독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 해당 없음

4.2.5 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 해당 없음

4.2.6 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여독성시험은 ICH M3(R2)에 근거하여 면제 가능하므로 실시하지 않았고 반복독성시험은 랫드 및 비글견을 대상으로 3개월간 실시하였음.

- 랫드 및 비글견 모두 독성 표적 장기는 간이었으며 이러한 독성학적 결과들은 아토르바스타틴을 단독투여한 대조군과 증상 및 발현 정도가 유사하여, 이는 에제티미브 및 아토르바스타틴 병용 투여로 인한 효과가 아닌 아토르바스타틴 자체의 영향으로 판단됨. 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여로 인한 특이적인 독성학적 결과는 없었음. 이 연구에서 에제티미브와 아토르바스타틴 갈슘(결정형)의 병용 투여에 대한 무독성량(NOAEL)은 확인되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료²⁾

5.1 효력시험자료

- 해당 없음

5.2. 안전성 약리시험

- 해당 없음

5.3. ADME

- 해당 없음

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 해당 없음

6. 임상시험 성적에 관한 자료

6.1 임상시험자료의 신뢰성

- 제출된 임상시험자료가 EMA 품목허가신청시 제출되었음을 공증한 자료 제출

6.2 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP) 개요

- 임상시험성적자료 : 총 16건, 1상 4건, 3상 12건, 4상 1건
 - 1상 시험으로 아토젯정 10/10, 10/80mg 단회 투여 시와 각 성분 단일제 병용 투여 시 생물학적 동등성 평가 2건(임상시험 391, 392)
 - 생동성시험을 실시한 10/10mg, 10/80mg을 대조약으로 설정하여 10/20mg, 10/40mg에 대해 실시한 비교용출시험 2건
 - 에제티미브와 아토르바스타틴 반복 투여 시 약물상호작용시험 1건(에제티미브 단일제 허가 시 제출 자료, 임상시험 460)
 - 복합제에 대한 음식의 영향 연구 1건(임상시험 415)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 P692, P1030이고, 비핵심 임상시험은 P693, P079, P090, P02173/2246, P040, P112, P162이고, 기타 임상시험은 P2154, P1417, P1418임

2) 약리시험에서 시험물질은 타펜타돌염산염(tapentadol.HCL, BN200, R331333)임

6.3 생물약제학

- 2건의 생물약제학시험(P391 및 P392) 및 2건의 비교용출시험결과를 통해 에제티미브/아토르바스타틴 복합제와 단일제 병용의 생물학적동등성을 입증하였음. 이는 에제티미브와 아토르바스타틴을 병용 투여한 기존의 임상시험 결과들을 동 복합제에 적용할 수 있는 가교의 근거가 됨

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	P391	아 토 켓 정 10/10mg 단독 투여와 각 단일 제 병용 투여 시 생물학적 동등성 평가	공개, 무작위배정 4-period 교 차 시험	건 강 한 남성 70 명 (65 명 완료)	공복 시 복합 제 또는 단일 제 병용 투여	단회	<약동학> 혈장 내 비결합 에제티미브, 총 에제티미브, 아토르바스타틴에 대한 AUC 및 Cmax의 동등성 <안전성> 이상반응	· 비결합 에제티미브, 총 에제티미브, 아토르바스타틴에 대한 AUC 및 Cmax의 동등성 입증 · 이상반응: 없었음
1상	P392	아 토 켓 정 10/80mg 단독 투여와 각 단일 제 병용 투여 시 생물학적 동등성 평가	공개, 무작위배정 4-period 교 차 시험	건 강 한 남성 70 명 (65 명 완료)	공복 시 복합 제 또는 단일 제 병용 투여	단회	<약동학> 혈장 내 비결합 에제티미브, 총 에제티미브, 아토르바스타틴에 대한 AUC 및 Cmax의 동등성 <안전성> 이상반응	· 비결합 에제티미브, 총 에제티미브, 아토르바스타틴에 대한 AUC 및 Cmax의 동등성 입증 · 이상반응: 없었음
1상	P415	공복 시 또는 식이 상태에서 아 토 켓 정 10/80mg의 생물학적 동등성 평가	공개, 무작위배정 2-period 교 차 시험	건 강 한 남성 24 명 (24 명 완료)	최소 10시간 이상 금식 후 또는 고지방 식이 후 복합 제 투여	단회	<약동학> 혈장 내 비결합 에제티미브, 총 에제티미브, 아토르바스타틴에 대한 AUC 및 Cmax의 동등성 <안전성> 이상반응	· 아 토 르 바 스타 틴 은 식이 조건에서 노출이 7% 감소하였고 총 에제티미브는 15% 증가, 이러한 차이는 임상적으로 유의한 차이가 아니므로 동 복합제는 식이의 영향을 받지 않는 것으로 판단됨 · 이상반응: 없었음

6.4 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	P00460	에제티미브와 아토르바스타틴 반복 투여 시 약물 상호작용 평가	눈 가림, 평행군, 반복 투여	건강한 고콜레스테롤혈증 환자 32명(32명 완료)	14일간 QD A: 아토르바스타틴10mg+에제티미브10mg B: 아토르바스타틴10mg C: 에제티미브 10mg D: 위약	14일	<p><약동학> 치료 제14일 시점에서 아토르바스타틴 및 그 대사체의 약동학 평가변수(Cmax 및 AUC)</p> <p><약리학> 공복 혈청 지질(LDL-C, TC, HDL-C, TG)</p> <p><안전성> 신체검사, ECG, 활력징후, 임상실험실검사, 이상반응</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 아토르바스타틴 10 mg은 위약과 비교 시 LDL-C 및 TC를 유의하게 감소시켰으나 ($p \leq 0.01$) HDL-C 또는 TG에 대한 유의한 영향은 없었음 · 에제티미브 10 mg은 위약과 비교 시 LDL-C를 유의하게 감소시켰고($p \leq 0.03$) TC를 낮추었으나, TC에 미치는 영향은 14일차에 통계적으로 유의하지 않았음 · 아토르바스타틴 10 mg, 에제티미브 10 mg의 병용 투여는 위약 비교 시 LDL-C 및 TC를 유의하게 더 큰 폭으로 감소시켰으나($p \leq 0.01$) 혈청 HDL-C에 대한 유의한 영향 없음 · 아토르바스타틴 및 그 대사체인 오르소히드록시 아토르바스타틴은 에제티미브에 의한 약동학 평가변수의 유의한 차이가 나타나지 않았음 · 총 에제티미브, 결합형 에제티미브, 비결합 에제티미브는 아토르바스타틴에 의한 약동학 평가변수의 유의한 차이가 나타나지 않았음 · 가장 흔한 이상반응으로는 피로, 두통이었으며 4개의 치료군간 이상반응 발생률은 유사하였음

6.4.1 건강한 사람에서의 약동학 시험(PK) 시험과 최초 내약성

- 해당 없음

6.4.2 내인성 인자에 대한 PK

- 해당 없음

6.4.3 외인성 인자에 대한 PK

- 에제티미브와 아토르바스타틴 반복 투여 시 약물 상호작용 평가를 위하여 건강한 고콜레스테롤혈증 환자 32명을 대상으로 14일간 1일 1회 반복투여 하였으며 각 군별 투여방법은 다음과 같음.

A: 아토르바스타틴10mg + 에제티미브10mg

B: 아토르바스타틴10mg

C: 에제티미브10mg

D: 위약

그 결과, 아토르바스타틴 및 에제티미브는 서로 약동학적 평가변수에 영향을 미치지 않았음

- 에제티미브/아토르바스타틴 복합제 투여 시 식이 영향 평가를 위하여 건강한 남성 24명을 대상으로 공복 시 또는 식이 상태에서 10/80mg 투여 후 약동학적 평가 변수를 비교 평가한 결과, 서로 유의한 차이를 보이지 않았음. 따라서 동 복합제는 식이의 영향을 받지 않는 것으로 판단됨

6.4.4 집단 약동학시험

- 해당 없음

6.4.5 약력학 시험(PD)

- 해당 없음

6.5 유효성 및 안전성

6.5.1 유효성·안전성시험 개요

- 모든 유효성·안전성 연구는 에제티미브 및 아토르바스타틴 단일제 병용투여로 실시

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과																																																																																						
[P692]원발성 고콜레스테롤혈증 시험자에서 아토르바스타틴에 추가한 에제티미브(SCH 58235)를 위약과 비교 평가하기 위한 임상 3상, 이중 눈가림, 안전성 및 유효성 연구																																																																																													
3상	P692	이중눈가림 무작위배정 위약대조 평행군	<ul style="list-style-type: none"> • 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 • $145 \leq LDL \leq 250$ • $TG \leq 350$ • 총 628명 	1군: 위약 2군: EZ10mg 3군: Atorva10mg 4군: EZ10mg+Atorva10mg 5군: Atorva20mg 6군: EZ10mg+Atorva20mg 7군: Atorva40mg 8군: EZ10mg+Atorva40mg 9군: Atorva80mg 10군: EZ10mg+Atorva80mg	12주	<ul style="list-style-type: none"> • 1차 유효성: 기저치 대비 LDL-C변화(%) • 2차 유효성: 기저치 대비 LDL-C, TC, TG, HDL-C, Apo B, non-HDL-C, HDL2-C, HDL3-C, Apo A-I, 지단백 (a), direct LDL-C: HDL-C 및 TC: HDL-C 비율 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">지질 평가변수</th> <th rowspan="2">Atorva 단독 (n = 248)</th> <th rowspan="2">EZ + Atorva (n = 255)</th> <th rowspan="2">EZ 단독 (n=65)</th> <th colspan="2">EZ + Atorva vs Atorva</th> </tr> <tr> <th>EZ vs Atorva</th> <th>EZ + Atorva vs EZ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Direct LDL-C</td> <td>-42.41 (0.95)</td> <td>-54.53 (0.94)</td> <td>-18.43 (1.85)</td> <td>p<0.01</td> <td>p<0.01</td> </tr> <tr> <td>계산된 LDL-C</td> <td>-44.24 (0.97)</td> <td>-56.31 (0.95)</td> <td>-19.95 (1.88)</td> <td>p<0.01</td> <td>p<0.01</td> </tr> <tr> <td>TC</td> <td>-32.06 (0.75)</td> <td>-41.13 (0.74)</td> <td>-13.52 (1.53)</td> <td>p<0.01</td> <td>p<0.01</td> </tr> <tr> <td>TG</td> <td>-21.47 (1.55)</td> <td>-29.47 (1.53)</td> <td>-3.44 (3.02)</td> <td>p<0.01</td> <td>0<0.01</td> </tr> <tr> <td>HDL-C</td> <td>4.25 (0.74)</td> <td>7.34 (0.73)</td> <td>4.19 (1.43)</td> <td>p<0.01</td> <td>p=0.05</td> </tr> <tr> <td>Apo B</td> <td>-36.07 (0.93)</td> <td>-45.37 (0.92)</td> <td>-15.40 (1.82)</td> <td>p<0.01</td> <td>p<0.01</td> </tr> <tr> <td>비-HDL-C</td> <td>-41.05 (0.93)</td> <td>-52.33 (0.91)</td> <td>-17.68 (1.80)</td> <td>p<0.01</td> <td>p<0.01</td> </tr> <tr> <td>HDL₂-C</td> <td>14.64 (2.31)</td> <td>16.70 (2.31)</td> <td>7.88 (4.51)</td> <td>p=0.53</td> <td>p=0.08</td> </tr> <tr> <td>HDL₃-C</td> <td>1.40 (1.11)</td> <td>4.38 (1.10)</td> <td>3.36 (2.16)</td> <td>p=0.06</td> <td>p=0.67</td> </tr> <tr> <td>Apo A-1</td> <td>0.91 (0.77)</td> <td>2.00 (0.76)</td> <td>2.43 (1.51)</td> <td>p=0.31</td> <td>p=0.80</td> </tr> <tr> <td>Lp(a)</td> <td>5.01 (9.98)</td> <td>14.51 (9.80)</td> <td>12.36 (19.7)</td> <td>p=0.50</td> <td>p=0.92</td> </tr> <tr> <td>Direct LDL-C:HDL-C</td> <td>-44.26 (1.06)</td> <td>-56.81 (1.05)</td> <td>-21.65 (2.06)</td> <td>p<0.01</td> <td>p<0.01</td> </tr> <tr> <td>TC:HDL-C</td> <td>-34.35 (0.88)</td> <td>-44.51 (0.87)</td> <td>-16.75 (1.71)</td> <td>p<0.01</td> <td>p<0.01</td> </tr> </tbody> </table>	지질 평가변수	Atorva 단독 (n = 248)	EZ + Atorva (n = 255)	EZ 단독 (n=65)	EZ + Atorva vs Atorva		EZ vs Atorva	EZ + Atorva vs EZ	Direct LDL-C	-42.41 (0.95)	-54.53 (0.94)	-18.43 (1.85)	p<0.01	p<0.01	계산된 LDL-C	-44.24 (0.97)	-56.31 (0.95)	-19.95 (1.88)	p<0.01	p<0.01	TC	-32.06 (0.75)	-41.13 (0.74)	-13.52 (1.53)	p<0.01	p<0.01	TG	-21.47 (1.55)	-29.47 (1.53)	-3.44 (3.02)	p<0.01	0<0.01	HDL-C	4.25 (0.74)	7.34 (0.73)	4.19 (1.43)	p<0.01	p=0.05	Apo B	-36.07 (0.93)	-45.37 (0.92)	-15.40 (1.82)	p<0.01	p<0.01	비-HDL-C	-41.05 (0.93)	-52.33 (0.91)	-17.68 (1.80)	p<0.01	p<0.01	HDL ₂ -C	14.64 (2.31)	16.70 (2.31)	7.88 (4.51)	p=0.53	p=0.08	HDL ₃ -C	1.40 (1.11)	4.38 (1.10)	3.36 (2.16)	p=0.06	p=0.67	Apo A-1	0.91 (0.77)	2.00 (0.76)	2.43 (1.51)	p=0.31	p=0.80	Lp(a)	5.01 (9.98)	14.51 (9.80)	12.36 (19.7)	p=0.50	p=0.92	Direct LDL-C:HDL-C	-44.26 (1.06)	-56.81 (1.05)	-21.65 (2.06)	p<0.01	p<0.01	TC:HDL-C	-34.35 (0.88)	-44.51 (0.87)	-16.75 (1.71)	p<0.01	p<0.01
지질 평가변수	Atorva 단독 (n = 248)	EZ + Atorva (n = 255)	EZ 단독 (n=65)	EZ + Atorva vs Atorva																																																																																									
				EZ vs Atorva	EZ + Atorva vs EZ																																																																																								
Direct LDL-C	-42.41 (0.95)	-54.53 (0.94)	-18.43 (1.85)	p<0.01	p<0.01																																																																																								
계산된 LDL-C	-44.24 (0.97)	-56.31 (0.95)	-19.95 (1.88)	p<0.01	p<0.01																																																																																								
TC	-32.06 (0.75)	-41.13 (0.74)	-13.52 (1.53)	p<0.01	p<0.01																																																																																								
TG	-21.47 (1.55)	-29.47 (1.53)	-3.44 (3.02)	p<0.01	0<0.01																																																																																								
HDL-C	4.25 (0.74)	7.34 (0.73)	4.19 (1.43)	p<0.01	p=0.05																																																																																								
Apo B	-36.07 (0.93)	-45.37 (0.92)	-15.40 (1.82)	p<0.01	p<0.01																																																																																								
비-HDL-C	-41.05 (0.93)	-52.33 (0.91)	-17.68 (1.80)	p<0.01	p<0.01																																																																																								
HDL ₂ -C	14.64 (2.31)	16.70 (2.31)	7.88 (4.51)	p=0.53	p=0.08																																																																																								
HDL ₃ -C	1.40 (1.11)	4.38 (1.10)	3.36 (2.16)	p=0.06	p=0.67																																																																																								
Apo A-1	0.91 (0.77)	2.00 (0.76)	2.43 (1.51)	p=0.31	p=0.80																																																																																								
Lp(a)	5.01 (9.98)	14.51 (9.80)	12.36 (19.7)	p=0.50	p=0.92																																																																																								
Direct LDL-C:HDL-C	-44.26 (1.06)	-56.81 (1.05)	-21.65 (2.06)	p<0.01	p<0.01																																																																																								
TC:HDL-C	-34.35 (0.88)	-44.51 (0.87)	-16.75 (1.71)	p<0.01	p<0.01																																																																																								
[P1030]동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증의 치료에서 아토르바스타틴 또는 심바스타틴에 추가한 에제티미브(SCH 58235) 10 mg의 유효성 및 안전성에 관한 제III상 임상시험																																																																																													
3상	P1030	이중눈가림 무작위배정 위약대조 평행군	<ul style="list-style-type: none"> • 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자 • 아토르바스타틴 또는 심바스타틴 투여 중 LDL ≥ 100 • $TG \leq 350$ • 총 50명 	6-14주간의 아토르바스타틴 또는 심바스타틴 40mg 도입 후 1군: Atorva80mg 2군: EZ10mg+Atorva40mg 3군: EZ10mg+Atorva80mg 4군: Simva80mg 5군: EZ10mg+Simva40mg 6군: EZ10mg+Simva80mg	12주	<ul style="list-style-type: none"> • 1차 유효성: 기저치 대비 LDL-C변화(%) • 기타 유효성: 기저치 대비 HDL-C, TC, TG, HDL₂-C, HDL₃-C, Apo A-I, Apo B, 지단백 (a), LDL-C: HDL-C 및 TC: HDL-C 비율 • 안전성: 이상반응, 실험실 검사 	<ul style="list-style-type: none"> • 50명의 환자 중 <ul style="list-style-type: none"> - EZ10mg+Atorva40/80mg 치료군: 33명 - Statin 80mg 17명 • 에제티미브 및 아토르바스타틴의 병용 투여는 아토르바스타틴 단독 투여시와 안전성 프로파일이 유사하였음 • EZ 10 mg + Statin 40/80 mg은 Statin 80 mg 단독요법에 비해 기저치 대비 연구 종료 시점에서 LDL-C 및 TC를 감소시켰음(p<0.01) 																																																																																						

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과																																																						
							<p>표 15 농도의 기저치 대비 연구 종료 시점의 다양한 지질 관련 변수의 혈장 최소자승 평균 변화(%) (SEM) (ITT 데이터 세트)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variables</th> <th colspan="2">EZ + Statin 40/80</th> <th rowspan="2">P-Value</th> </tr> <tr> <th>Statin 80 mg (n = 17)</th> <th>mg (n = 33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Direct LDL-C</td> <td>-6.65 (4.21)</td> <td>-20.73 (3.15)</td> <td>p<.01 (p=.0072)</td> </tr> <tr> <td>Calculated LDL-C</td> <td>-6.64 (4.22)</td> <td>-21.44 (3.16)</td> <td>p<.01</td> </tr> <tr> <td>Apo B</td> <td>-1.92 (8.78)</td> <td>-3.71 (6.79)</td> <td>p = .87</td> </tr> <tr> <td>HDL-C</td> <td>4.43 (3.46)</td> <td>-2.79 (2.59)</td> <td>p = .09</td> </tr> <tr> <td>HDL2-C</td> <td>7.82 (11.8)</td> <td>8.62 (9.84)</td> <td>p = .96</td> </tr> <tr> <td>HDL3-C</td> <td>2.22 (4.33)</td> <td>-2.77 (3.62)</td> <td>p = .35</td> </tr> <tr> <td>Apo A-I</td> <td>0.93 (2.93)</td> <td>-0.75 (2.26)</td> <td>p = .63</td> </tr> <tr> <td>TC</td> <td>-5.34 (3.68)</td> <td>-18.66 (2.76)</td> <td>p<.01</td> </tr> <tr> <td>Direct LDL-C:HDL-C</td> <td>-10.09 (5.56)</td> <td>-17.00 (4.17)</td> <td>p = .30</td> </tr> <tr> <td>TC:HDL-C</td> <td>-8.79 (4.81)</td> <td>-15.19 (3.61)</td> <td>p = .27</td> </tr> <tr> <td>TG</td> <td>-5.77 (6.90)</td> <td>-10.78 (5.17)</td> <td>p = .54</td> </tr> <tr> <td>Lp(a)</td> <td>21.62 (14.4)</td> <td>6.96 (10.9)</td> <td>p = .40</td> </tr> </tbody> </table>	Variables	EZ + Statin 40/80		P-Value	Statin 80 mg (n = 17)	mg (n = 33)	Direct LDL-C	-6.65 (4.21)	-20.73 (3.15)	p<.01 (p=.0072)	Calculated LDL-C	-6.64 (4.22)	-21.44 (3.16)	p<.01	Apo B	-1.92 (8.78)	-3.71 (6.79)	p = .87	HDL-C	4.43 (3.46)	-2.79 (2.59)	p = .09	HDL2-C	7.82 (11.8)	8.62 (9.84)	p = .96	HDL3-C	2.22 (4.33)	-2.77 (3.62)	p = .35	Apo A-I	0.93 (2.93)	-0.75 (2.26)	p = .63	TC	-5.34 (3.68)	-18.66 (2.76)	p<.01	Direct LDL-C:HDL-C	-10.09 (5.56)	-17.00 (4.17)	p = .30	TC:HDL-C	-8.79 (4.81)	-15.19 (3.61)	p = .27	TG	-5.77 (6.90)	-10.78 (5.17)	p = .54	Lp(a)	21.62 (14.4)	6.96 (10.9)	p = .40
Variables	EZ + Statin 40/80		P-Value																																																										
	Statin 80 mg (n = 17)	mg (n = 33)																																																											
Direct LDL-C	-6.65 (4.21)	-20.73 (3.15)	p<.01 (p=.0072)																																																										
Calculated LDL-C	-6.64 (4.22)	-21.44 (3.16)	p<.01																																																										
Apo B	-1.92 (8.78)	-3.71 (6.79)	p = .87																																																										
HDL-C	4.43 (3.46)	-2.79 (2.59)	p = .09																																																										
HDL2-C	7.82 (11.8)	8.62 (9.84)	p = .96																																																										
HDL3-C	2.22 (4.33)	-2.77 (3.62)	p = .35																																																										
Apo A-I	0.93 (2.93)	-0.75 (2.26)	p = .63																																																										
TC	-5.34 (3.68)	-18.66 (2.76)	p<.01																																																										
Direct LDL-C:HDL-C	-10.09 (5.56)	-17.00 (4.17)	p = .30																																																										
TC:HDL-C	-8.79 (4.81)	-15.19 (3.61)	p = .27																																																										
TG	-5.77 (6.90)	-10.78 (5.17)	p = .54																																																										
Lp(a)	21.62 (14.4)	6.96 (10.9)	p = .40																																																										
<p>[P693] 관상동맥 심장질환 또는 다수의 심혈관계 위험인자가 있으며 아토르바스타틴 개시 용량(10 mg)으로 조절되지 않는 원발성 고콜레스테롤혈증 피험자를 대상으로 아토르바스타틴에 추가한 에제티미브(SCH 58235) 10 mg의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상 3상, 이중 눈가림 연구</p>																																																													
3상	P693	이중 눈가림, 무작위, 평행군	<ul style="list-style-type: none"> · HeFH 환자 또는 관상동맥 심장질환 또는 다수의 심혈관계 위험인자가 있으며 아토르바스타틴 10mg으로 조절되지 않는 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 · 총 621명 	<ul style="list-style-type: none"> · 1군: 아토르바스타틴10~40mg+ 에제티미브 10mg · 2군: 아토르바스타틴 20~80mg * 아토르바스타틴 용량은 4, 9 주차 LDL-C에 따라 조절함 	14주	<ul style="list-style-type: none"> · 1차 유효성: 기저치 대비 14주차 LDL-C 목표에 도달한 시험대상자 비율 · 2차 유효성: 기저치 대비 4주차 LDL-C 변화율, 4주차 LDL-C 목표에 도달한 시험대상자 비율 · 안전성: 신체검사, 활력징후, 이상반응, 실험실 평가 	<ul style="list-style-type: none"> · 2군에 비해 1군에서 기저치 대비 14주차 LDL-C 목표에 도달한 시험대상자 비율이 더 높았으며(p<0.01) HeFH 환자군에서도 유사한 결과가 얻어짐 · 기저치 대비 4주차 시점에서 에제티미브 10 mg + 아토르바스타틴 10 mg은 아토르바스타틴 20 mg 단독요법에 비해 LDL-C 농도 감소가 더 효과적이었음 · 병용군 2명에서 경증 근육통(간염을 동반한 용혈성 빈혈) 발생, 1명에서 간담도계 이상반응 발생, 4명에서 근육통 발생, 1명에서 근골격 통증발생하여 시험 참여를 중단함 · 약물유해반응으로는 상기도감염, 관절염, 복통, 두통, 근골격 통증이 발생하였고, 간담도 관련 이상반응으로는 ALT, AST, GGT 증가, 간효소 증가 																																																						

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과																																																									
<p>[P079] 관상동맥 심장질환의 중등도 위험성이 높은 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 아토르바스타틴 20 mg에 추가한 에제티미브의 유효성 및 안전성을 아토르바스타틴 40 mg까지의 증량과 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 적정 연구</p>																																																																
3상	P079	이중 눈가림, 무작위, 위약대조, 평행군	<ul style="list-style-type: none"> 관상동맥 심장질환의 중등도 위험성이 높은 고콜레스테롤 환자 총 196명 	<ul style="list-style-type: none"> 1군: 아토르바스타틴 20mg+ 에제티미브 10mg 2군: 아토르바스타틴 40mg 	6주	<ul style="list-style-type: none"> 유효성: LDL-C, 총 콜레스테롤(TC), 트리글리세리드(TG), HDL-C, 비-HDL-C, Apo-B, Apo A-I, 관련 비, 지단백 하위군, hs-CRP 안전성: 신체검사, 활력징후, 이상반응, 실험실 평가 	<ul style="list-style-type: none"> 2군에 비해 1군에서 기저치 대비 LDL-C를 유의하게 감소 (p<0.001) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Atorva 20 mg + EZ (N=92)</th> <th>Atorva 40 mg (N=92)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Baseline</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>120.3</td> <td>118.1</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>19.7</td> <td>17.2</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Week 6</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>82.1</td> <td>105.4</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>22.9</td> <td>27.8</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Percent Change from Baseline at Week 6</td> </tr> <tr> <td>LS Mean¹</td> <td>-30.8</td> <td>-10.9</td> </tr> <tr> <td>SE¹</td> <td>1.9</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>(95% CI¹)</td> <td>(-34.5, -27.0)</td> <td>(-14.7, -7.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Between-Treatment Difference: Atorva 20 mg + EZ minus Atorva 40 mg</td> </tr> <tr> <td>LS Mean²</td> <td>-19.9</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SE²</td> <td>2.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(95% CI²)</td> <td>(-25.2, -14.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-Value²</td> <td><0.001</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">p-Value for Effects³</td> </tr> <tr> <td>Treatment</td> <td><0.001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline LDL-C</td> <td>0.059</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>N= Number of patients in full analysis set population. ¹ LS Mean, SE, and 95% CI for within-treatment percent change from baseline and p-value for effects based on an ANCOVA with terms for treatment and baseline LDL-C value. ² LS Mean of treatment difference, p-value, and 95% confidence interval on LS Mean between treatments based on the ANCOVA above. [Ref. 5.3.5.1: P079]</p> <ul style="list-style-type: none"> 두 군 모두 내약성이 양호하였고 간 기능 또는 CK에 대한 임상적 이상반응 없었음 		Atorva 20 mg + EZ (N=92)	Atorva 40 mg (N=92)	Baseline			Mean	120.3	118.1	SD	19.7	17.2	Week 6			Mean	82.1	105.4	SD	22.9	27.8	Percent Change from Baseline at Week 6			LS Mean ¹	-30.8	-10.9	SE ¹	1.9	1.9	(95% CI ¹)	(-34.5, -27.0)	(-14.7, -7.1)	Between-Treatment Difference: Atorva 20 mg + EZ minus Atorva 40 mg			LS Mean ²	-19.9		SE ²	2.7		(95% CI ²)	(-25.2, -14.5)		p-Value ²	<0.001		p-Value for Effects³			Treatment	<0.001		Baseline LDL-C	0.059	
	Atorva 20 mg + EZ (N=92)	Atorva 40 mg (N=92)																																																														
Baseline																																																																
Mean	120.3	118.1																																																														
SD	19.7	17.2																																																														
Week 6																																																																
Mean	82.1	105.4																																																														
SD	22.9	27.8																																																														
Percent Change from Baseline at Week 6																																																																
LS Mean ¹	-30.8	-10.9																																																														
SE ¹	1.9	1.9																																																														
(95% CI ¹)	(-34.5, -27.0)	(-14.7, -7.1)																																																														
Between-Treatment Difference: Atorva 20 mg + EZ minus Atorva 40 mg																																																																
LS Mean ²	-19.9																																																															
SE ²	2.7																																																															
(95% CI ²)	(-25.2, -14.5)																																																															
p-Value ²	<0.001																																																															
p-Value for Effects³																																																																
Treatment	<0.001																																																															
Baseline LDL-C	0.059																																																															
<p>[P090] 아토르바스타틴 40 mg으로 충분히 조절되지 않은, 관상동맥 심장질환의 위험성이 높은 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 아토르바스타틴 40 mg에 에제티미브 추가 시의 유효성 및 안전성을 아토르바스타틴 80 mg까지의 증량 시와 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 적정 연구</p>																																																																
3상	P090	이중 눈가림, 무작위, 평행군	<ul style="list-style-type: none"> 아토르바스타틴 40mg 단독요법으로 목표 LDL-C에 도달하지 못한 관상동맥 심장질환의 위험성이 높은 환자 	<ul style="list-style-type: none"> 1군: 아토르바스타틴 40mg+ 에제티미브 10mg 2군: 아토르바스타틴 80mg 	6주	<ul style="list-style-type: none"> 1차 유효성: 기저치 대비 LDL-C 변화율 2차 유효성: 목표 LDL-C에 도달한 환자 비율 안전성: 신체검사, 활력징후, 이상반응, 실험실 평가 	<ul style="list-style-type: none"> 2군에 비해 1군에서 기저치 대비 LDL-C를 유의하게 감소 (p<0.001)시켰고 목표 LDL-C에 도달한 환자 비율도 유의하게 높았음(p<0.001) 두 군 모두 내약성이 양호하였고 간 기능 또는 CK에 대한 임상적 이상반응 없었음 																																																									

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과																																																			
			· 총 579명				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Atorva 40 mg + EZ (N=277)</th> <th>Atorva 80 mg (N=279)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Baseline</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>88.6</td> <td>89.7</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>16.3</td> <td>16.0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Week 6</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>64.1</td> <td>79.1</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>19.9</td> <td>19.9</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Percent Change from Baseline at Week 6</td> </tr> <tr> <td>LS Mean¹</td> <td>-27.4</td> <td>-11.0</td> </tr> <tr> <td>SE¹ (95% CI¹)</td> <td>1.1 (-29.6, -25.1)</td> <td>1.1 (-13.2, -8.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Between-Treatment Difference: Atorva 40 mg + EZ minus Atorva 80 mg</td> </tr> <tr> <td>LS Mean²</td> <td>-16.3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SE² (95% CI²)</td> <td>1.6 (-19.4, -13.2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-Value²</td> <td><0.001</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">p-Value for Effects³</td> </tr> <tr> <td>Treatment</td> <td><0.001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline LDL-C</td> <td><0.001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>N= Number of patients in full analysis set population. ¹ LS Mean, SE, and 95% CI for within-treatment percent change from baseline and p-value for effects based on an ANCOVA with terms for treatment and baseline LDL-C value. ² LS Mean of treatment difference, p-value, and 95% confidence interval on LS Mean between treatments based on the ANCOVA above. [Ref. 5.3.5.1: P090]</p>		Atorva 40 mg + EZ (N=277)	Atorva 80 mg (N=279)	Baseline			Mean	88.6	89.7	SD	16.3	16.0	Week 6			Mean	64.1	79.1	SD	19.9	19.9	Percent Change from Baseline at Week 6			LS Mean ¹	-27.4	-11.0	SE ¹ (95% CI ¹)	1.1 (-29.6, -25.1)	1.1 (-13.2, -8.8)	Between-Treatment Difference: Atorva 40 mg + EZ minus Atorva 80 mg			LS Mean ²	-16.3		SE ² (95% CI ²)	1.6 (-19.4, -13.2)		p-Value ²	<0.001		p-Value for Effects³			Treatment	<0.001		Baseline LDL-C	<0.001	
	Atorva 40 mg + EZ (N=277)	Atorva 80 mg (N=279)																																																								
Baseline																																																										
Mean	88.6	89.7																																																								
SD	16.3	16.0																																																								
Week 6																																																										
Mean	64.1	79.1																																																								
SD	19.9	19.9																																																								
Percent Change from Baseline at Week 6																																																										
LS Mean ¹	-27.4	-11.0																																																								
SE ¹ (95% CI ¹)	1.1 (-29.6, -25.1)	1.1 (-13.2, -8.8)																																																								
Between-Treatment Difference: Atorva 40 mg + EZ minus Atorva 80 mg																																																										
LS Mean ²	-16.3																																																									
SE ² (95% CI ²)	1.6 (-19.4, -13.2)																																																									
p-Value ²	<0.001																																																									
p-Value for Effects³																																																										
Treatment	<0.001																																																									
Baseline LDL-C	<0.001																																																									

[P02173/2246] 원발성 고콜레스테롤혈증, 알려진 관상동맥 심장질환 또는 다수의 심혈관계 위험인자를 가진 환자에서 기저의 HMG-CoA 환원효소 저해제(스타틴) 요법에 추가한 에제티미브(SCH 58235)의 지질 조절 효과와 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험

3상	P02173 /2246	이중 눈가림, 무작위, 평행군	· 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 확립된 관상동맥 심장질환, 관상동맥 심장질환과 동등한 질환 또는 다수의 심혈관계 위험인자를 진단 받은 환자로서 8주간의 치료기를 완료한 시험대상자 730명	· 1군: 기저 스타틴+위약(8주) → 기저 스타틴(6주) · 2군: 기저 스타틴+에제티미브(8주) → 기저 스타틴(6주)	8주 (치료) 6주 (가역성 평가)	· 유효성: LDL-C, HDL-C, TG, TC · 안전성: 이상반응, 실험실 수치, 활력징후	· LDL-C, HDL-C, TG, TC의 약력학적 지질 반응은 에제티미브 중단 후 6주 내에 기저치(즉, 스타틴 단독요법) 수준으로 돌아왔으며 TC 또는 TG가 기저치 수준을 초과하여 증가하는 리바운드 현상은 나타나지 않았음 · 에제티미브 10mg 중단 시 내약성은 양호하였으며 치료군 사이에 안전성 프로파일은 서로 유사함
----	--------------	------------------	--	---	------------------------	--	--

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
<p>[P040] 국립콜레스테롤교육프로그램(NCEP)의 성인치료패널(ATP) III 목표 LDL-콜레스테롤 농도에 도달하지 못한 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 진행 중인 스타틴 요법에 추가한 에제티미브 10 mg/day의 유효성과 안전성을 스타틴 단독요법과 비교 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 평행군, 6주 임상시험</p>							
4상	P040	이중 눈가림, 무작위, 평행군	<ul style="list-style-type: none"> 관상동맥 심장질환 또는 이에 동등하며, NCEP ATP III 지침에서 규정된 목표 LDL-C에 도달하지 못한 환자 TG≤350 총 3030명 	<ul style="list-style-type: none"> 1군: 기저 스타틴+에제티미브 10mg 2군: 기저 스타틴 	6주	<ul style="list-style-type: none"> 1차 유효성: 기저치 대비 LDL-C 변화율 2차 유효성: 목표 LDL-C에 도달한 환자 비율, 기저치 대비 TG 및 HDL-C 변화율 안전성: 신체검사, 활력징후, 이상반응, 실험실 평가 	<ul style="list-style-type: none"> 기저 스타틴 요법에 에제티미브 10mg을 추가한 결과, 단일 요법에 비해 기저치 대비 LDL-C를 유의하게 감소(p<0.001)시켰고 목표 LDL-C에 도달한 환자 비율도 유의하게 높았음 (p<0.001) 두 치료군간 안전성 및 내약성 프로파일은 유사하였으며 중대한 이상반응은 없었음
<p>[P112] 관상동맥 심장질환의 위험성이 높은 고콜레스테롤혈증의 고령 환자를 대상으로 아토르바스타틴 10 mg에 추가한 에제티미브 10 mg의 유효성 및 안전성을 아토르바스타틴을 20 mg 및 40 mg까지 적정한 사례와 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 12주 연구</p>							
3상	P112	이중 눈가림, 무작위, 평행군	<ul style="list-style-type: none"> 관상동맥 심장질환의 위험성이 높은 65세 이상 고콜레스테롤혈증 환자 아토르바스타틴 10 mg으로 LDL-C 목표에 도달하지 못한 환자 죽종형성성 혈관질환을 동반하거나 동반하지 않은 경우 당뇨병이나 위험인자가 있는 환자 총 1053명 	<ul style="list-style-type: none"> 1군: 아토르바스타틴10mg+에제티미브 10mg(12주) 2군: 아토르바스타틴 20mg(6주) → 아토르바스타틴 40mg(6주) 	12주	<ul style="list-style-type: none"> 1차 유효성: 기저치 대비 6주차 LDL-C 변화율 2차 유효성: 기저치 대비 12주차 LDL-C 변화율, 6주 및 12주차에 LDL-C 목표에 도달한 시험대상자 비율, 죽종형성성 혈관질환 여부에 따라 각각의 LDL-C 목표에 도달한 시험대상자 비율 안전성: 신체검사, 활력징후, 이상반응, 실험실 평가 	<ul style="list-style-type: none"> 2군에 비해 1군에서 6주, 12주 시점에서 기저치 대비 LDL-C를 유의하게 감소(p<0.001)시켰고 목표 LDL-C에 도달한 환자 비율도 유의하게 높았음(p<0.001). 또한 죽종형성성 혈관질환 여부에 따른 각각의 LDL-C 목표에 도달한 시험대상자 비율도 유의하게 높았음(p<0.001) 두 군 모두 내약성이 양호하였음

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과																					
<p>[P162] 아토르바스타틴 10 mg으로 충분히 조절되지 않는 원발성 고콜레스테롤혈증 및 심혈관계 위험성이 높은 환자에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성약 대조, 다기관 임상시험: 에제티미브 및 아토르바스타틴 병용 투여로의 전환과 아토르바스타틴의 2배 증량 또는 로슈바스타틴으로의 전환 간 유효성 및 안전성 비교</p>																												
3상	P162	이중 눈가림, 무작위, 평행군	<ul style="list-style-type: none"> · 100≤LDL≤160인 원발성 고콜레스테롤혈증 및 심혈관계 위험성이 높은 환자 · 총 1547명 	<ul style="list-style-type: none"> · 도입기(아토르바스타틴10mg 공개 라벨)→1상→2상 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1상</th> <th>2상</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>EZ10 + Atorva10</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>EZ10 + Atorva10</td> <td>EZ10 + Atorva10</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Atorva20</td> <td>EZ10 + Atorva20</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Atorva20</td> <td>Atorva40</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Rosuva10</td> <td>EZ10 + Atorva20</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Rosuva10</td> <td>Rosuva20</td> </tr> </tbody> </table>		1상	2상	1	EZ10 + Atorva10	-	2	EZ10 + Atorva10	EZ10 + Atorva10	3	Atorva20	EZ10 + Atorva20	4	Atorva20	Atorva40	5	Rosuva10	EZ10 + Atorva20	6	Rosuva10	Rosuva20	1상6 주 2상6 주	<ul style="list-style-type: none"> · 1차 유효성: 기저치 대비 LDL-C 변화율 <ul style="list-style-type: none"> ① EZ10mg + Atorva10mg vs Atorva20mg ② EZ10mg + Atorva10mg vs Rosuva10mg · 2차 유효성: 1상의 2군 vs 3군 또는 2군 vs 5군, 2상의 2군 vs 3군 또는 2군 vs 5군에 대해 기저치 대비 2상 종료 시점의 L-C 변화율, LDL-C 목표에 도달한 시험대상자 비율, 기타 지질 평가 변수의 변화율 · 안전성: 신체검사, 활력징후, 이상반응, 실험실 평가 	<ul style="list-style-type: none"> · EZ 10 mg + Atorva 10 mg 병용 투여는 Atorva 20 mg 또는 Rosuva 10 mg 단독요법에 비해 LDL-C 감소 효과에서 우월성을 보였음 · 1상 완료 후 EZ 10 mg + Atorva 10 mg 병용 투여군은 Atorva 20 mg 및 Rosuva 10 mg 에 대해 모두 LDL-C 목표에 도달한 시험대상자 비율이 유의적으로 높았음 · 1상에서 Atorva 20 mg 또는 Rosuva 10 mg 치료 후 LDL-C 가 충분히 조절되지 않는 환자에서 EZ 10 mg + Atorva 20 mg으로의 전환은 각각 Atorva 40 mg 또는 Rosuva 20 mg으로의 증량에 비해 LDL-C 감소 효과에서 우월성을 보였음 · 각 군당 안전성 프로파일은 유사하였고 내약성이 좋았음
	1상	2상																										
1	EZ10 + Atorva10	-																										
2	EZ10 + Atorva10	EZ10 + Atorva10																										
3	Atorva20	EZ10 + Atorva20																										
4	Atorva20	Atorva40																										
5	Rosuva10	EZ10 + Atorva20																										
6	Rosuva10	Rosuva20																										
<p>[P2154] 원발성 고콜레스테롤혈증 피험자에서 아토르바스타틴에 추가한 에제티미브(SCH 58235) 또는 위약의 장기간 안전성과 내약성을 평가하기 위한 임상시험</p>																												
3상	P2154	이중 눈가림, 무작위, 평행군	<ul style="list-style-type: none"> · P692를 완료한 원발성 고콜레스테롤혈증 시험대상자 246명 	<ul style="list-style-type: none"> 1군: 에제티미브 10mg+ 아토르바스타틴10~80mg 2군: 아토르바스타틴 10~80mg 	12 개월	<ul style="list-style-type: none"> · 유효성: LDL-C, TC, HDL-C, TG 농도를 포함한 지질 패널 · 안전성: 이상반응, 혈액학 및 임상화학 평가, 노분석, 활력징후, 신체검사 	<ul style="list-style-type: none"> · 두 치료군 모두 12개월 동안 LDL-C가 목표치 이하로 유지되었으며 TC 및 TG 감소 효과가 유지됨 · 에제티미브 및 아토르바스타틴의 병용 투여는 내약성이 양호하였고 아토르바스타틴 단독 투여시와 안전성 프로파일이 유사하였음 																					

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
[P1417] 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증의 치료에서 아토르바스타틴 또는 심바스타틴에 추가한 에제티미브(SCH 58235)의 장기간 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 공개 라벨 연구							
3상	P1417	다 기 관 , 공개라벨, 연장연구	<ul style="list-style-type: none"> · P1030을 완료한 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자 · 아토르바스타틴 또는 심바스타틴 투여 중 LDL\geq100 · TG\leq350 · 총 44명 	<ul style="list-style-type: none"> · 초기 용량(EZ10mg + Atorva40mg 또는 EZ10mg + Simva40mg) → 치료 1개월 후 LDL$<$100인 경우 스타틴 용량 2배로 증량 	24개 월	<ul style="list-style-type: none"> · 유효성: LDL-C, TC, HDL-C, TG를 기술통계분석 평가, 기저치 대비 변화율 평가 · 안전성: 이상반응, 혈액학 및 임상화학 평가, 뇨분석, 활력징후 	<ul style="list-style-type: none"> · 심바스타틴 또는 아토르바스타틴(40-80 mg)과 에제티미브 10 mg의 장기간 병용 투여는 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자에서 내약성이 양호하였음 · LDL-C, TC, HDL-C, TG에 대한 효과는 모연구인 P1030과 일치함
[P1418] 관상동맥 심장질환 또는 다수의 심혈관계 위험인자가 있으며 아토르바스타틴의 개시 용량(10 mg)으로 조절되지 않는 원발성 고콜레스테롤혈증 피험자를 대상으로 아토르바스타틴에 추가한 에제티미브(SCH 58235) 10 mg의 장기간 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 공개 라벨 연구							
3상	P1418	다 기 관 , 공개라벨, 연장시험	<ul style="list-style-type: none"> · P693을 완료한 환자 · 총 432명 	<ul style="list-style-type: none"> · 개시용량: 에제티미브10mg+아토르바스타틴 10mg QD · 최소 4주 후, 목표 LDL-C에 도달하지 못한 경우 아토르바스타틴 용량을 2배로 증량(최대 80mg) 	12개 월	<ul style="list-style-type: none"> · 유효성:LDL-C, HDL-C, TC, TG 등 4가지 지질 패널 · 안전성: 신체검사, 활력징후, 이상반응, 실험실 평가 	<ul style="list-style-type: none"> · 약 12개월의 연구기간 동안, 병용 투여의 LDL-C 강하 효과 유지됨 · 성별, 인종 하위군 간에 이상반응 발생률은 차이를 보이지 않았으며 안전성 측면에서 장기 투여와 관련된 이슈는 없었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [P692] 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 12주 동안 1일 1회 위약 또는 에제티미브 10 mg 또는 아토르바스타틴(10, 20, 40 또는 80 mg)을 투여하거나 아토르바스타틴(10, 20, 40 또는 80 mg)과 에제티미브 10 mg을 병용 투여한 결과,
 - 에제티미브 10 mg + 아토르바스타틴(전체 용량군 통합)의 병용 투여가 아토르바스타틴 단독(전체 용량군 통합) 투여에 비해 기저치 대비 12주차 시점의 LDL-C 강하에서 더 효과적(56% vs 44%, p<0.01)이었으며 에제티미브 10mg 단독 투여에 비해서도 더 효과적(56% vs 20%, p<0.01)이었음
 - 에제티미브 10 mg + 아토르바스타틴은 에제티미브 단독 또는 아토르바스타틴 단독과 비교했을 때 Apo B, TC, TG의 혈장 농도 감소와 HDL-C의 혈장 농도 증가 모두에서 유의적으로 더 높은 효과가 나타났으며 LDL-C: HDL-C 및 TC: HDL-C 비율과 non-HDL-C 모두 유의적으로 개선되었음

표 2.5: 3

다양한 지질 관련 변수의 혈장 농도 결과변수에 대한 기저치 대비 최소-자승 평균 변화%(SEM)(P00692)

Lipid Variable	Atorvastatin Alone (n = 248)	EZ 10 mg + Atorvastatin (n = 255)	EZ 10 mg Alone (n=65)	p-Value	
				EZ10 mg+Atorva vs Atorvastatin	EZ+Atorva vs Ezetimibe
LDL-C†	-44.24 (0.97)	-56.31 (0.95)	-19.95 (1.88)	p<0.01	p<0.01
TC	-32.06 (0.75)	-41.13 (0.74)	-13.52 (1.53)	p<0.01	p<0.01
TG	-21.47 (1.55)	-29.47 (1.53)	-3.44 (3.02)	p<0.01	p<0.01
HDL-C	4.25 (0.74)	7.34 (0.73)	4.19 (1.43)	p<0.01	p=0.05
Apo B	-36.07 (0.93)	-45.37 (0.92)	-15.40 (1.82)	p<0.01	p<0.01
Non-HDL-C	-41.05 (0.93)	-52.33 (0.91)	-17.68 (1.80)	p<0.01	p<0.01

Note: Not every subject had an endpoint measurement for every variable. The number of subjects ranged from 244 to 248 for the Atorvastatin Alone group, 249 to 255 for the Coadministration group, and 61 to 65 for the Ezetimibe Alone group.
 † LDL-C: Calculated LDL-C was performed for the majority of studies and is presented here for consistency with other studies. Results for Direct and Calculated LDL-C were similar.

[Ref. 5.3.5.1: P00692]

- 아토르바스타틴 용량군별로 비교한 결과, 모든 용량군에서 에제티미브와 병용 투여 시 LDL-C 감소 효과가 통계적으로 유의하였음(p<0.01). 또한 아토르바스타틴 각 용량에 에제티미브 병용한 결과 아토르바스타틴 다음 용량을 단독 투여한 경우보다 모두 LDL-C 감소 효과가 통계적으로 유의하였음. 특히 에제티미브와 아토르바스타틴 10 mg의 병용 시 LDL-C의 평균 강하 백분율(약 53%)은 아토르바스타틴 80 mg 단독 시와 유사하였음(약 54%).

표 2.5: 4

기저치와 종료시점 간에 저밀도 지단백 콜레스테롤(계산된 LDL-C)의 혈장 농도에서 평균 변화%(

(개별 투여군) (P00692)

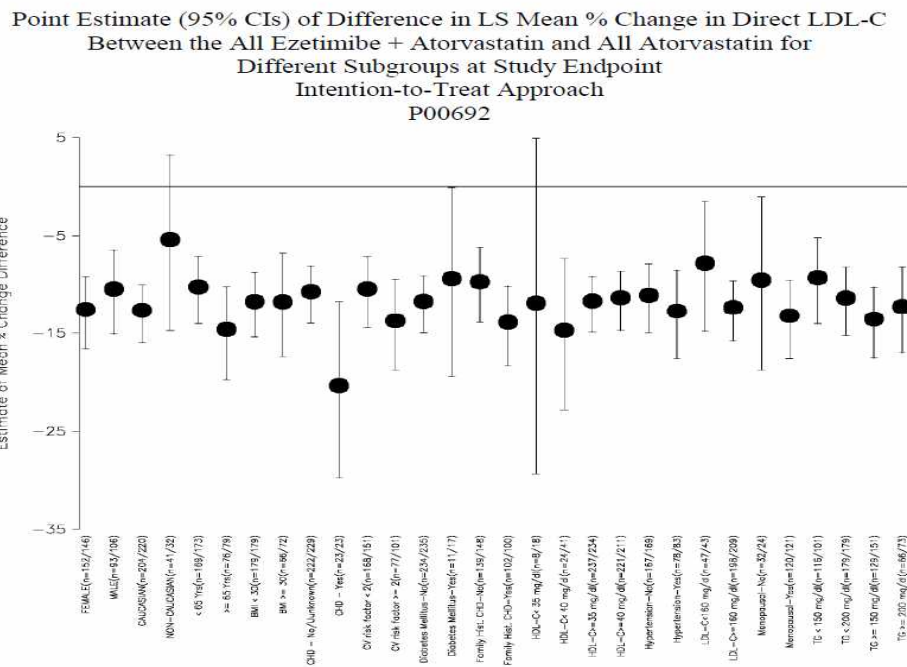
	Placebo n=60	EZ 10 mg n=65	Atorva 10 mg n=60	EZ 10 + Atorva 10 n=65	Atorva 20 mg n=60	EZ 10 + Atorva 20 n=62	Atorva 40 mg n=66	EZ 10 + Atorva 40 n=65	Atorva 80 mg n=62	EZ 10 + Atorva 80 n=63
Baseline Mean value in mg/dL (SEM)	180.20 (2.90)	176.71 (2.78)	184.69 (2.90)	176.47 (2.78)	176.97 (2.90)	183.73 (2.85)	179.49 (2.76)	183.54 (2.78)	184.24 (2.85)	183.35 (2.85)
Endpoint (n=60)	(n=60)	(n=65)	(n=60)	(n=65)	(n=60)	(n=62)	(n=64)	(n=64)	(n=62)	(n=62)
Mean percent change from baseline (SEM)	4.31 (1.96)	-19.95* (1.88)	-36.54 (1.96)	-53.41 (1.88)	-41.80 (1.96)	-54.20 (1.92)	-44.76 (1.89)	-56.44 (1.89)	-53.84 (1.92)	-61.18 (1.92)
Difference from same dose of atorvastatin alone in mean percent change from baseline (95% confidence limits)	N/A	N/A	N/A	-16.87** (-22.19, -11.50) [versus Atorva 10]	N/A	-12.39** (-17.78, -7.01) [versus Atorva 20]	N/A	-11.68** (-16.94, -6.42) [versus Atorva 40]	N/A	-7.34** (-12.68, -1.99) [versus Atorva 80]
Difference from next higher dose of atorvastatin alone in mean percent change from baseline (95% confidence limits)	N/A	N/A	N/A	-11.60** (-16.93, -6.27) [versus Atorva 20]	N/A	-9.44** (-14.74, -4.13) [versus Atorva 40]	N/A	-2.60 (-7.90, 2.70) [versus Atorva 80]	N/A	N/A
Difference from second higher dose of atorvastatin alone in mean percent change from baseline (95% confidence limits)	N/A	N/A	N/A	-8.64** (-13.88, -3.40) [versus Atorva 40]	N/A	-0.36 (-5.70, 4.99) [versus Atorva 80]	N/A	N/A	N/A	N/A

**p<0.01
 a Pairwise comparison of ezetimibe 10 mg vs. placebo and ezetimibe 10 mg vs. ezetimibe 10 mg plus ALL atorvastatin for mean percent change from baseline to endpoint was statistically significant, p<0.01. Means and standard errors in this table are least-square means and standard errors and are based on the ANOVA model that extracts effects due to dose (atorvastatin: 0 mg, 20 mg, 40 mg, and 80 mg), treatment (ezetimibe 10 mg, ezetimibe placebo), and dose-by-treatment interaction.
 EZ 10 = ezetimibe 10 mg; Atorva XX = dose of atorvastatin in milligrams; N/A = not applicable.

[Ref. 5.3.5.1: P00692]

- 혼합형 고지혈증 환자 하위군에 대한 에제티미브 + 아토르바스타틴의 유효성을 평가한 결과, 기저 TG 농도가 <200 mg/dL 이거나 ≥200 mg/dL(NCEP ATP III에 따른 혼합형 고지혈증 환자)인 환자에게 에제티미브 + 아토르바스타틴 치료 시 LDL-C, TC, Apo B, non-HDL-C, TG, HDL-C의 평균 변화율 서로 유사하였으므로 이는 혼합형 고지혈증 환자에서 에제티미브 + 아토르바스타틴의 유효성에 대한 근거가 될 수 있음(CTD 2.7.3.3.2).
- 동 임상시험의 결과를 나이, 성별, 인종, 동반질환, 지질 기저치 등에 따라 하위군으로 분석한 결과, 모든 하위군에서 아토르바스타틴 단독 투여 시 보다 에제티미브와의 병용 투여 시 LDL-C의 감소 효과가 더 컸음. 코카시안에 비해 다른 인종에서는 LDL-C의 감소 효과가 더 작았으나 전체 시험대상자 중 15%에 불과하여 이를 해석하는데 한계가 있음(CTD 2.7.3.3.3).

Figure 2.7.3-hypercholesterolemia: 5



- [P1030] 동형접합 가족형 고콜레스테롤환자를 대상으로 6-14주간의 아토르바스타틴 또는 심바스타틴 40mg 도입기 후 에제티미브 10mg과 병용 투여하거나 (EZ 10 mg + Statin 40/80 mg) 아토르바스타틴 또는 심바스타틴 80mg을 단독 투여(Statin 80 mg)한 결과, EZ 10 mg + Statin 40/80 mg은 Statin 80 mg 단독요법에 비해 기저치 대비 연구 종료 시점에서 LDL-C 및 TC를 감소시켰음(p<0.01).

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- **[P693]** HeFH 환자 또는 관상동맥 심장질환 또는 다수의 심혈관계 위험인자가 있으며 아토르바스타틴 10mg으로 조절되지 않는 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 아토르바스타틴 10 mg/day 에 에제티미브 10 mg/day 추가 후, 반응에 기반하여 아토르바스타틴을 40 mg/day까지 적정한 요법은 아토르바스타틴 단독으로 80 mg/day까지 적정한 요법에 비해 14주차 시점에 목표 LDL-C에 도달한 시험대상자 비율이 유의적으로 높았음. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자 군에 대한 하위 분석 결과도 전체 코호트 결과와 유사함(출처: 개별시험자료 요약)

표 11 14주차 방문 시점에 ≤ 100 mg/DL(2.59 mmol/L)의 목표 LDL-C 농도에 도달한 피험자 비율(%)

	EZ 10 mg + Atorva		P값
	Atorva 단독요법 (n=316)	병용 투여 (n=305)	
ITT 데이터 세트	23 (7) (n=181)	67 (22) (n=181)	<0.01
HeFH	8 (4)	31 (17)	<0.01

- **[P079]** 관상동맥 심장질환의 중등도 위험성이 높은 고콜레스테롤 환자를 대상으로 아토르바스타틴 20mg+에제티미브 10mg과 아토르바스타틴 40mg의 안전성 유효성을 비교한 결과, 복합제 투여군이 단일제 투여군에 비해 기저치 대비 LDL-C를 유의하게 감소($p < 0.001$)시켰음
- **[P090]** 아토르바스타틴 40mg 단독요법으로 목표 LDL-C에 도달하지 못한 환자를 대상으로 아토르바스타틴 40mg+에제티미브 10mg과 아토르바스타틴 80mg의 안전성 유효성을 비교한 결과, 복합제 투여군이 단일제 투여군에 비해 기저치 대비 LDL-C를 유의하게 감소($p < 0.001$)시켰고 목표 LDL-C에 도달한 환자 비율도 유의하게 높았음($p < 0.001$)
- **[P02173/2246]** 8주간 스타틴 + 에제티미브/위약 10 mg을 병용 투여한 원발성 고콜레스테롤혈증, 관상동맥 심장질환 또는 다수의 심혈관계 위험인자를 가진 환자를 대상으로 6주간 에제티미브 10 mg/day는 중단하고 스타틴 단독요법만 유지한 후 지질 프로파일 변화 측면에서 약력학을 평가한 결과, LDL-C, HDL-C, TG, TC의 약력학적 지질 반응은 에제티미브 중단 후 6주 내에 기저치(즉, 스타틴 단독요법) 수준으로 돌아왔으며 TC 또는 TG가 기저치 수준을 초과하여 증가하는 리바운드 현상은 나타나지 않았음.
- **[P040]** NCEP ATP III 지침에서 규정한 목표 LDL-C에 도달하지 못한 환자를 대상으로 기저 스타틴 요법에 에제티미브 10mg을 병용 투여한 결과, 스타틴 단독 요법에 비해 기저치 대비 LDL-C를 유의하게 감소($p < 0.001$)시켰고 목표 LDL-C에 도달한 환자 비율도 유의하게 높았음($p < 0.001$).
- **[P112]** 아토르바스타틴 10 mg으로 LDL-C 목표에 도달하지 못한 관상동맥 심장질환의 위험성이 높은 65세 이상 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 12주 동안 아토르바스타틴10mg+에제티미브 10mg을 병용 투여하거나 6주 동안 아토르바스타틴 20mg을 단독 투여하고 이후 6주 동안에는 아토르바스타틴 40mg을 단독 투여한 결과, 병용 투여군이 6주, 12주 시점에서 기저치 대비 LDL-C를 유의하게 감소($p < 0.001$)시켰고 목표 LDL-C에 도달한 환자 비율도 유의하게 높았음($p < 0.001$). 또한 죽종형성성 혈관질환 여부에 따른 각각의 LDL-C 목표에 도달한 시험대상자 비율도 유의하게 높았음($p < 0.001$). 동 임상시험을 통해 관상동맥 심장질환이나 이와 동등한 인자들에 대한 위험이 높

은 고령층에서의 안전성 및 유효성을 입증하였음

- [P162] 아토르바스타틴 10 mg으로 충분히 조절되지 않는 원발성 고콜레스테롤혈증 및 심혈관계의 위험성이 높은 환자에게 에제티미브 10 mg + 아토르바스타틴 10 mg의 병용 투여로의 전환은 기저치 대비 치료 6주 후 시점의 LDL-C 변화 측면에서 아토르바스타틴 20 mg으로의 증량 또는 로수바스타틴 10 mg으로의 전환에 비해 유의하게 우월하였음. 또한 1상 동안 아토르바스타틴 20 mg 또는 로수바스타틴 10 mg으로 충분히 조절되지 않은 환자에서 에제티미브 10mg와 아토르바스타틴 20 mg의 병용 투여는 기저치 대비 LDL-C 변화 측면에서 아토르바스타틴 40 mg 또는 로수바스타틴 20 mg에 비해 유의하게 우월하였음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- [P02154] P692에 대한 연장시험으로 12개월 동안 에제티미브 및 아토르바스타틴을 병용 투여한 결과, LDL-C가 목표치 이하로 유지되었으며 TC 및 TG 감소 효과가 유지되었으며 내약성은 양호하였음
- [P1417] P1030을 완료한 동형집합 가족형 고콜레스테롤 환자를 대상으로 최대 24주간 에제티미브 10mg + 아토르바스타틴 40/80 mg 또는 에제티미브 10mg + 심바스타틴 40/80mg을 투여한 결과, 내약성이 양호하였으며 LDL-C, TC, HDL-C, TG에 대한 효과는 모연구인 P1030과 일치함
- [P1418] P693을 완료한 환자를 대상으로 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여의 장기적 안전성 및 유효성을 평가한 결과, 약 12개월의 연구기간 동안, 병용 투여의 LDL-C 강하 효과가 유지되었으며 장기 투여와 관련된 안전성 측면의 이슈는 없었음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험인 P692를 비롯하여 제출된 모든 임상시험이 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여의 유효성을 입증하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 단기간 안전성을 평가하기 위해, 6주부터 14주의 범위인 8건의 임상시험(P040, P079, P090, P112, P162, P00692, P00693, P02173/P2246)에서 얻어진 자료를 “핵심 안정성 풀”로 통합하여 분석하였음. 또한 장기 안전성을 평가하기 위해 실시한 2건의 12개월 연장 연구(P02154, P01418)에 대해 개별 분석을 실시하였고 동형 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 특수 집단을 대상으로 최대 24개월까지의 안전성도 평가하였음. 그 결과, 안전성 양상은 복합제의 두 가지 주성분에 대한 각 단일제의 안전성 범위 이내였음. 또한 제출한 임상시험자료 대부분(P162 제외)이 기허가 품목 심사 시 검토된 바, 추가적인 안전성 이슈는 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 검토의견

- 핵심임상시험인 P692를 비롯하여 제출한 모든 임상시험이 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여의 유효성을 입증하였음. 또한 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자에 대한 P1030 임상시험 결과 중 아토르바스타틴 투여군을 분석한 결과, TC 및 LDL-C 감소를 입증하였음
- 안전성 통합 분석 결과, 아토르바스타틴과 에제티미브 병용 시 안전성 양상은 각 단일제의 안전성 범위 이내로, 예상하지 못한 이상반응 등은 발생하지 않았으며 추가적인 안전성 이슈는 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 2014.09.10. 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 이지트롤정(에제티미브 10mg), 리피토정(아토르바스타틴 10, 20, 40, 80mg)
- 바이토린정(에제티미브, 심바스타틴)

9. 기타

- 해당없음