# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.06.05.</td><td>접수번호</td><td>20240111262, 20240110448</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 3. 새로운 조성 의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국유나이티드제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">실로듀오서방정200/10밀리그램(실로스타졸, 로수바스타틴)<br>실로듀오서방정200/20밀리그램(실로스타졸, 로수바스타틴)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">실로스타졸, 로수바스타틴</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">(200/10mg) 1정(403mg) 중, 실로스타졸 200mg, 로수바스타틴칼슘 10.4mg<br>(200/20mg) 1정(481mg) 중, 실로스타졸 200mg, 로수바스타틴칼슘 20.8mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">허가 예정</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>김연수 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유) 순환신경계약품과<br>(기시) 첨단의약품품질심사과<br>(RMP) 의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김정현 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장<br>(기시) 권혁진 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장<br>(RMP) 김보라 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td></td><td>GMP<br>담당자</td><td>주무관, 사무관(연구관), 과장</td></tr>
</table>

## 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

| |
|---|
| 죽상동맥경화에 의한 만성동맥폐색증(폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증) 환자로서 로수바스타틴과 실로스타졸을 안정적으로 복용하고 있는 경우 병용투여의 대체 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 로수바스타틴과 실로스타졸을 안정적으로 병용투여하고 있는 성인 환자에서 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있으며, 1일 1회 1정을 식사를 피하여 공복 상태에서 경구투여한다. 이 약을 분쇄하거나 씹지 않으며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다. |

○ 사용상의 주의사항

| |
|---|
| 1. 경고<br>실로스타졸의 투여에 의해 맥박수가 증가하여 협심증이 발현하는 경우가 있으므로 협심증의 증상(흉통 등)에 대한 문진을 주의깊게 실시한다(뇌경색 재발 억제효과를 검토하는 시험에서, 장기간에 걸쳐 PRP(pressure rate product)를 의미있게 상승시키는 작용이 인정되었다. 또한, 실로스타졸의 투여군에서 협심증이 발현된 증례가 나타났다).<br><br>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.<br>1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자<br>2) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 두개내출혈, 상부소화관출혈, 요로출혈, 객혈, 초자체출혈 등) 또는 그러한 소인(활동성 소화궤양, 최근 6개월 이내에 출혈성뇌졸중, 3개월 이내에 외과수술, 증식당뇨망막병증, 조절되지 않는 고혈압)이 있는 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)<br>3) 울혈성심부전 환자(증상을 악화시킬 우려가 있다)<br>4) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자<br>5) 근병증환자<br>6) 사이크로스포린 병용투여 환자<br>7) 중증의 신부전의 신장애 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)<br>8) 임부 및 수유부, 적절한 피임방법을 사용하지 않는 가임여성<br>출산이 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아 |

에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
9) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 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
10) 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) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(유로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 E1 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트 알파덱스 등)를 투여중인 환자
2) 월경기간 중인 환자(출혈을 조장할 우려가 있다)
3) 관동맥 협착의 합병증 환자(이 약의 투여에 의한 맥박수 증가로 협심증을 유발할 가능성이 있다.)
4) 중등도 또는 중증 간부전 환자(이 약의 혈중농도가 상승될 수 있다)
5) 당뇨병 또는 내당능 장애가 있는 환자(출혈성 유해증상이 발현하기 쉽다.)
6) 지속적으로 혈압이 상승하고 있는 고혈압 환자(악성고혈압 등)
7) 심방이나 심실전위 환자, 심방세동이나 조동 환자, 심실빈맥, 심실세동 또는 다초점성심실이소성박동 환자, QT간격의 연장이 있는 환자
8) S자형 심실 중격이 있거나 위험이 있는 환자(특히 고령자)
: S자형 심실 중격 환자에서 좌심실 유출로 폐쇄가 보고되었다. 실로스타졸 복용 시작 후 새로운 수축기 잡음 혹은 심장 증상의 발생 여부를 모니터링 한다.
9) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 로수바스타틴 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 로수바스타틴 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
10) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이 약을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되

었다. 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 모니터링이권장된다. 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 환자에서 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 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.

11) 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.

12) 스타틴계 약물은 드물게 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있으며, 같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용되어야 하며, 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야한다.

13) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도체(겜피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브

로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다.

14) 로수바스타틴 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

1) 이 약에서 수집된 정보

로수바스타틴을 안정적으로 복용 중인 만성동맥폐색증(폐색성 동맥경화증, 당뇨병성말초혈관병증) 환자 130명을 대상으로 이 약(실로스타졸/로수바스타틴 200/10, 200/20mg)을 1일 1회 24주간 공복상태에서 투여하였을 때, 이 약 투여군에서 인과관계와 상관없이 보고된 이상사례를 표 1에 MedDRA 기관계 분류(SOC and Preferred Term Level) 및 다음 빈도 분류에 따라 기술하였다.

- 매우 흔하게 : ≥10%
- 흔하게 : ≥1% 이고 <10%
- 흔하지 않게 : ≥0.1% 이고 <1%
- 드물게 : ≥0.01% 이고 <0.1%
- 매우 드물게 : <0.01%

표 1. 이 약(실로스타졸/로수바스타틴 200/10, 200/20mg) 투여군에서 인과관계와 상관없이 보고된 이상사례

| 기관계대분류 | 빈도 | 이상사례 |
|---|---|---|
| 위장관 장애 | 흔하게 | 설사**, 복통, 변비 |
| | 흔하지 않게 | 소화 불량, 복부 불편감, 상복부 통증, 입 건조, 식도 궤양, |
| 신경계 장애 | 흔하게 | 두통, 어지러움 |
| | 흔하지 않게 | 두개 내 동맥류**, 다발 신경증 |
| 근골격 및 결합 조직 장애 | 흔하게 | 등허리 통증 |
| | 흔하지 않게 | 사지 통증, 근육통, 근육염, 골관절염, 척추 협착 |
| 전신 장애 및 투여 부위 병태 | 흔하게 | 말초 부종, 무력증 |
| | 흔하지 않게 | 흉통, 발열, 건조증 |
| 감염 및 기생충 감염 | 흔하게 | 코로나바이러스 감염 |
| | 흔하지 않게 | 진균 감염, 종기, 인플루엔자, 손발톱 주위염, 치주염 |
| 호흡기, 흉관 및 종격 장애 | 흔하게 | 호흡 곤란 |
| | 흔하지 않게 | 기침, 노작성 호흡곤란, 폐쇄성 수면 무호흡 증후군*, 호흡 이상 |
| 임상 검사 | 흔하게 | 알라닌 아미노 전이 효소 증가 |
| | 흔하지 않게 | 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 혈액 크레아티닌 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 |

| | | |
|---|---|---|
| 심장 장애 | 흔하게 | 두근거림 |
| | 흔하지 않게 | 관상 동맥 질환, 빈맥 |
| 피부 및 피하 조직 장애 | 흔하지 않게 | 두드러기, 소양증, 발진 |
| 손상, 중독 및 시술 합병증 | 흔하지 않게 | 타박상, 발 골절*, 인대 염좌, 열 화상 |
| 대사 및 영양 장애 | 흔하지 않게 | 식욕 감소, 적절히 조절되지 않는 당뇨병, 고칼륨 혈증, 저칼륨 혈증 |
| 신장 및 요로 장애 | 흔하지 않게 | 무뇨증, 단백뇨, 요관 결석증 |
| 혈관 장애 | 흔하게 | 고혈압 |
| | 흔하지 않게 | 저혈압 |
| 눈 장애 | 흔하지 않게 | 맥립종 |
| 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함) | 흔하지 않게 | 췌장 암종*, 접립선암* |
| 정신 장애 | 흔하지 않게 | 불면, 수면 장애 |
| 귀 및 미로 장애 | 흔하지 않게 | 현훈 |
| 간담도 장애 | 흔하지 않게 | 담관염* |

* 중대한 이상사례, 관련성 없음

** 중대한 이상사례, 관련성 적음

이 약(실로스타졸/로수바스타틴 200/10, 200/20mg) 투여군에서 1% 이상 보고된 약물이상반응 중 대조군(로수바스타틴 10mg, 20mg)보다 발생빈도가 높은 약물이상반응은 두통, 어지러움, 설사, 변비, 말초 부종, 무력증, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 등허리 통증이었다.

2) 실로스타졸 및 로수바스타틴칼슘 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 정보

○ 실로스타졸

- 서방성캡슐에서 수집된 정보

만성동맥폐색증 환자를 대상으로 서방성캡슐인 이 약을 투여한 임상시험에서 이 약을 투여한 후 보고된 이상반응은 대부분 일반정제의 허가사항에서 알려진 이상반응이거나 경미한 이상반응이었다. 이 중 약물과의 인과 관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 7명(6.9%)에서 10건으로 다음과 같다.

가. 신경계: 두통

나. 소화기계: 설사

다. 심장계: 심방세동, 두근거림

라. 근골격계: 관절부기, 팔다리통증

마. 전신 및 투여 부위 이상: 흉부불편감

중대한 이상반응으로는 만성신부전, 심방세동, 뇌하수체저하증, 저혈당증, 실신, 대세포폐암, 식도암, 삽입형 제세동기 기능불량이 보고되었으며 모두 이 약물과의 인과 관계는 없었다.

- 일반정제에서 수집된 정보

(1) 중대한 이상반응

① 출혈경향 : 뇌출혈 등의 두개내출혈(초기증상 : 두통, 구역 · 구토, 의식장애, 반신불

수 등), 폐출혈, 때때로 피하출혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 안저출혈, 혈뇨 등의 출혈경향이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

② 혈액계 : 범혈구감소증, 무과립구증, 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 재생불량성 빈혈이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

③ 간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구증가를 동반한 간질성 폐렴이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.

④ 울혈성심부전, 심근경색, 협심증, 심실빈맥 등이 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

⑤ 황달, 때때로 AST, ALT, ALP, LDH 등의 상승이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(2) 기타의 이상반응

① 과민반응 : 광과민반응, 때때로 발진, 드물게 피진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

② 전신 : 등통증, 감염, 오한, 불쾌감, 경부강직, 골반통, 복막뒤출혈이 나타날 수 있다.

③ 순환기계 : 심방세동, 심방조동, 상실성 빈맥, 심실위 빈맥, 상실성 기외수축, 심실성 기외수축 등의 부정맥, 혈압저하, 체위성저혈압, 때때로 심계항진, 빈맥, 화끈거림, 드물게 혈압상승이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 인과관계는 밝혀지지 않았으나 임상시험에서 뇌경색, 대뇌허혈, 심정지, 심근허혈, 실신, 정맥류, 혈관확장이 보고되었다. 좌심실 유출로 폐쇄(빈도불명※)

④ 정신신경계 : 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 두통두중감, 어지러움, 불면, 저린감, 드물게 졸음, 진전이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

⑤ 소화기계 : 대변이상, 소화불량, 담석증, 대장염, 십이지장궤양, 십이지장염, 식도염, γ-GTP의 상승, 위염, 위장염, 잇몸출혈, 흑색변, 소화궤양, 치주농양, 위궤양, 혀부종, 때때로 복통, 구역 · 구토, 식욕부진, 설사, 속쓰림, 복부팽만감이 나타날 수 있다.

⑥ 혈액 및 림프계 : 적혈구증가증, 자색반병, 출혈시간증가, 고혈소판증, 호산구증가, 드물게 빈혈이 나타날 수 있다.

⑦ 대사 및 영양계 : 안면부종, 말초부종, 통풍, 고지방혈증, 드물게 혈당상승이 나타날 수 있다.

⑧ 근골격계 : 근육통, 관절통, 골통, 윤활낭염이 나타날 수 있다.

⑨ 호흡기계 : 기침증가, 인두염, 비염, 천식, 부비동염, 폐렴이 나타날 수 있다.

⑩ 내분비계 : 당뇨병이 나타날 수 있다.

⑪ 피부 및 부속기계 : 건조한 피부, 종기, 피부비대가 나타날 수 있다.

⑫ 감각기계 : 약시, 실명, 복시, 귀통증, 드물게 이명, 결막염이 나타날 수 있다.

⑬ 비뇨생식기계 : 단백뇨증, 방광염, 질출혈, 질염, 드물게 빈뇨가 나타날 수 있다.

⑭ 신장 : 신부전, 신기능이상, 드물게 BUN, 크레아티닌, 요산의 상승이 나타날 수 있

다.

⑮ 기타 : 때때로 발한, 부종, 흉통, 드물게 동통, 권태감, 발열이 나타날 수 있다.

※ : 자발적 보고 또는 해외에서 발생한 이상반응의 경우 빈도불명으로 표시

(3) 실로스타졸 일반정제의 국내재심사결과

국내에서 시판후 조사기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계 여부와 상관없이 34례에서 38건(5.24%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배재할 수 없는 이상반응 발현율은 29례에서 33건(4.47%)으로 다음과 같다.

가. 중추 및 말초신경계 이상 : 두통 2.77%(18례/650례), 불안(흥분) 0.15%(1례/650례)

나. 위장관계 이상 : 설사 0.46%(3례/650례), 구역0.31%(2례/650례), 소화불량증 0.15%(1례/ 650례), 구토 0.15%(1례/650례), 식욕부진 0.15%(1례/650례), 복통 0.15%(1례/650례)

다. 피부 및 부속기관 이상 : 소양감 0.15%(1례/650례), 발진 0.15%(1례/650례)

라. 정신신경계 이상 : 경면 0.15%(1례/650례)

마. 심박 이상 : 심계항진 0.15%(1례/650례)

이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반응으로 약물과의 인과관계 여부와 상관없이 골격이상, 객담증가 각 0.15%(1/649명, 1건)이었으며, 중대한 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 구토, 골격이상, 출혈이 각각 0.15%(1/649명, 1건)이었다.

(4) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015년)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

• 감각기관계 : 감각저하

○ 로수바스타틴

(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.)

| 발현부위 | 증상별 발현빈도 | | |
|---|---|---|---|
| | 흔하게 | 흔하지 않게 | 드물게 |
| 면역계 | | | 혈관부종을 포함한 과민 반응 |
| 내분비계 | 당뇨1) | | |
| 신경계 | 두통, 어지러움 | | |
| 위장관계 | 변비, 구역, 복통 | | 췌장염 |
| 피부 및 피하조직 | | 가려움증,<br>발진 및 두드러기 | |
| 근골격계 및 결합조직 | 근육통 | | 근육병증 (근육염 포함)<br>횡문근융해증 |
| 전신 | 무력증 | | |

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

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

(2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료도중 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, 중증 근육 무력증(빈도 불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 안구 장애 : 안근 무력증 (빈도불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상

동반 약물 반응 증후군(DRESS), 태선모양 약물 발진(빈도불명)

- 근골격계 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 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

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, 간기능검사이상이 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, 간기능검사이상이 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, 핍뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

○ 실로스타졸

1) 실로스타졸의 뇌경색 환자에 대한 투여는 뇌경색의 증상이 안정된 후에 시작한다.

2) 뇌경색 환자에 대한 투여시 다른 항혈소판제 등과의 상호작용에 주의함과 동시에 고혈압이 지속되는 환자에 대한 투여도 신중히 해야 하며, 투여중에는 혈압을 충분히 조절해야 한다.

3) 관동맥 협착의 합병증이 있는 환자에서 실로스타졸 투여중 과도한 맥박수 증가가 나타났을 경우에는 협심증을 유발할 가능성이 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

4) 환자에게 출혈과 가벼운 타박상, 발열, 인후염과 같은 혈액질환의 조기발현을 의미하는 어떠한 징후도 신속히 보고하도록 주지시켜야 한다. 감염이 의심되거나 혈액질환의 임상적 징후가 있으면 전혈구수를 측정해야 한다. 혈액학적 이상의 임상 또는 실험실적 징후가 있으면 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다.

5) 실로스타졸은 어지러움을 일으킬 수 있으므로 운전이나 기계조작 전에 주의하도록 주지시켜야 한다.

6) 음식물과 함께 이 약을 복용하면 이 약의 혈중농도가 상승하여 이상반응 발생율이 증가될 수 있으므로 공복시 투여하며, 식사와 약물투여간의 시간 간격은 3시간으로 하는 것을 권장한다. 특히, 이 약 200mg을 고지방식사 후 단회 투여한 결과, 공복투여에 비하여 흡수가 증가하여 Cmax는 100%, AUC는 40%의 상승을 보였으므로 고지방식을 섭취하는 환자의 경우에는 특히 주의한다.

7) 실로스타졸은 PDE Ⅲ 저해작용을 가지는 약물이다. 외국에서는 PDE Ⅲ 저해작용을 가지는 강심제에 대해 울혈성심부전(NYHA 분류 Ⅲ~Ⅳ)환자를 대상으로 한 위약대조 장기투여비교시험에서, PDE Ⅲ 저해작용을 가지는 강심제에서의 생존율이 위약에 비하여 낮았다는 보고가 있다. 또한, 울혈성심부전을 나타내지 않는 환자에 있어, 실로스타졸을 포함한 PDE Ⅲ 저해제를 장기투여한 경우의 예후는 분명하지 않다.

8) 뇌경색 재발억제 효과를 검토하는 시험에서 위약군에 비해 실로스타졸군에서 당뇨병의 발증예 및 악화예가 많이 나타났다(이 약군 11/520례, 위약대조군1/523례).

9) 무증후성 뇌경색에 대하여 실로스타졸의 뇌경색 발작억제효과에 대한 시험은 실시된바 없다.

○ 로수바스타틴

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 발전이 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 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 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총 빈도는 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.

6) 중증피부이상반응 : 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조언하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.

만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했던 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

6. 상호작용

이 약과 다른 약물들과의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 실로스타졸과 로수바스타틴 개개 성분에 대한 정보는 아래와 같다.

○ 실로스타졸

1) 실로스타졸은 주로 간 대사효소인 CYP3A4 및 일부 CYP2D6, CYP2C19에 의해 대사된다.

2) 항응고제(와파린 등), 항혈소판제(아스피린, 티클로피딘 등), 혈전용해제(유로키나제, 알테플라제 등), 프로스타글란딘 $E_1$ 제제 및 그 유도체(알프로스타딜, 리마프로스트, 알파덱스 등)는 출혈을 조장할 우려가 있으므로 혈액응고능 검사 등을 충분히 실시하면서 사용한다.

3) CYP3A4저해제나 CYP2C19저해제(시메티딘, 딜티아젬, 에리스로마이신, 케토코나졸, 란소프라졸, 이트라코나졸, 미코나졸, 오메프라졸, HIV-1 단백분해효소 저해제 등)와의 병용에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감량, 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 하며, 또한 자몽주스와 동시 복용하지 않도록 주의한다.

4) CYP3A4나 CYP2C19의 기질이 되는 약물(시사프리드, 미다졸람)과의 병용에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승하여 작용이 증가할 우려가 있다. 병용하는 경우에는 감량 또는 저용량부터 시작하는 등 주의해야 한다.

5) 이 약은 반사빈맥으로 추가적인 저혈압효과가 있을 가능성이 있기 때문에 혈압을 저하시키는 잠재성이 있는 약물 또는 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제와 같이 반사빈맥을 일으키는 혈관확장제와 병용할 때 주의가 필요하다.

6) 실로스타졸 100mg와 HMG-CoA 환원효소 저해약 로바스타틴 80mg을 병용투여시, 로바스타틴 단독투여에 비해 로바스타틴의 AUC 가 64% 증가했다는 해외 보고가 있다.

7) 케토코나졸, 에리스로마이신, 오메프라졸 : CYP3A4 저해제인 케토코나졸 400mg과 병용투여시 Cmax는 94%, AUC는 117% 증가하였고, 에리스로마이신 500mg과 병용투여시 Cmax는 47%, AUC는 73% 증가되었다. CYP2C19 저해제인 오메프라졸과 병용투여시 대사체인 3,4-dehydro-cilostazole이 69% 증가하였다.)

○ 로수바스타틴

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 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).

<다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)>

| 병용한 약물 요법 | 로수바스타틴 요법 | 로수바스타틴 AUC의 변화 |
|---|---|---|
| 소포스부비르400mg/벨파타스비르100mg/복실라프레비르 100mg +복실라프레비르 100mg 1일 1회, 15일간 | 10mg, 단회투여 | 7.4배 증가 |
| 사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간 | 10 mg 1일 1회, 10일간 | 7.1배 증가 |
| 다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간 | 5mg, 단회투여 | 5.2배 증가 |
| 레고라페닙 160mg 1일1회, 14일간 | 5mg, 단회투여 | 3.8배 증가 |
| 아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간 | 10 mg, 단회 투여 | 3.1배 증가 |
| 록사두스타트 200mg, 2일 1회 | 10mg, 단회투여 | 2.9배 증가 |
| 벨파타스비르 100mg 1일 1회 | 10mg, 단회투여 | 2.7배 증가 |
| 옴비타스비르25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간 | 5mg, 단회투여 | 2.6배 증가 |
| 테리플루노마이드 | - | 2.51배 증가 |
| 에나시데닙 100mg 1일 1회, 28일간 | 10mg, 단회투여 | 3.4배 증가 |
| 그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일1회, 11일간 | 10mg, 단회투여 | 2.3배 증가 |
| 글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간 | 5mg 1일1회, 7일간 | 2.2배 증가 |
| 로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간 | 20 mg 1일 1회, 7일간 | 2.1배 증가 |
| 카프마티닙 400mg 1일 2회 | 10mg, 단회투여 | 2.08배 증가 |
| 클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg | 20 mg, 단회 투여 | 2배 증가 |

| | | |
|---|---|---|
| 투여 | | |
| 타파미디스 61mg 1~2일차 1일 2회, 3~9일차 1일 1회 | 10mg, 단회투여 | 1.97배 증가 |
| 포스타마티닙 100mg 1일 2회 | 20mg, 단회투여 | 1.96배 증가 |
| 페북소스타트 120mg 1일 1회 | 10mg, 단회투여 | 1.9배 증가 |
| 겜피브로질 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 |
| 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<br>80 mg, 단회 투여 | 1.4배 증가<br>1.3배 증가 |
| 에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간 | 10 mg, 1일 1회, 14일간 | 1.2배 증가 |
| 에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간 | 80 mg, 단회 투여 | 20% 감소 |
| 바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간 | 20 mg, 단회 투여 | 47% 감소 |

* 배수 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 병용투여와 단독투여 사이의 단순한 비율을 나타낸다.

* % 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 단독투여 대비 % 차이를 나타낸다.

다음의 약물은 로수바스타틴과 병용투여 시 로수바스타틴의 AUC 비율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

- 알레글리타자 0.3 mg 7일간; 페노피브레이트 67 mg 1일 3회 7일간; 플루코나졸 200mg 1일 1회 11일간; 포샘프레나비어 700 mg/리토나비어 100 mg 1일 2회 8일간; 케토코나졸 200 mg 1일 2회 7일간; 리팜핀 450 mg 1일 1회 7일간; 실리마린 140mg 1일 3회 5일간

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.

- 티카그렐러 : 티카그렐러는 로수바스타틴 농도를 증가시키는 것으로 나타났으며, 횡문근융해증을 포함한 근육병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 병용 시 로수바스타틴 사용에 따른 주요 심혈관 사건 예방의 이점과 로수바스타틴 혈장 농도 증가에 따른 위험을 고려해야 한다. 티카그렐러 90mg을 투여하고 1시간 후 로수바스타틴 10mg을 투여하였을 때 로수바스

타틴의 Cmax와 AUC가 약 2.6배 증가하였다.

2) 이 약이 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 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겜피브로질, 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 위험성을 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.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

실로스타졸은 동물실험(랫드)에서 이상태자의 증가 및 출생시의 저체중, 사망의 증가가 보고되었고, 로수바스타틴은 임신에 대한 안전성이 확립되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

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

2) 수유부

실로스타졸은 동물실험(랫드)에서 유즙중으로의 이행이 보고되었고, 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서 로수바스타틴이 모유로 이행한다는 제한적인 데이터가 보고되었으며, 작용 기전상 영아에게 부작용이 발생할 잠재적인 위험이 있다. 이 약 투여 중에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 소아에게 투여된 경험이 없다.

9. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 고령자에게 투여 시 주의한다.

10. 과량투여시의 처치
사람에게 있어 실로스타졸의 급성 과량투여에 대한 정보는 제한적이다. 급성 과량투여의 증상과 징후는 중증 두통, 설사, 저혈압, 빈맥, 또는 심부정맥으로 예상된다. 환자를 주의깊게 살피고 지지 및 보조적인 치료를 행한다. 이 약이 높은 단백결합을 하기 때문에 혈액투석이나 복막투석으로 효과적인 제거가 어려울 것이다. 적절한 구토나 위세척으로 위를 비워야 한다. 이 약의 경구 LD50은 마우스와 랫트에서 >5.0g/kg, 개에서 >2.0g/kg 이다.
로수바스타틴은 과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.

11. 적용상의 주의사항
로수바스타틴은 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 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 실로스타졸은 Phosphodiesterase 3 (PDE3) 활성을 억제하고, cyclic adenosine monophosphate(cAMP) 분해를 억제하여 혈소판과 혈관의 cAMP를 증가시켜 혈소판 응집을 억제하고, 혈관을 이완시킨다.
(2) 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 저해한다.

2) 약동학적 정보
실로스타졸과 로수바스타틴 병용 투여 시 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 약물상호작용 시험 1건과 이 약(실로스타졸/로수바스타틴 200/20mg)과 기허가된 단일제 병

용 투여 시의 생체이용률 및 이 약(실로스타졸/로수바스타틴 200/20mg)의 식이영향을 비교 평가하기 위한 생물약제학 시험 1편이 수행되었다.

(1) 약물상호작용시험

총 57명의 건강한 성인 남성에게 공복상태에서 7일간 1일 1회 실로스타졸 서방캡슐 100mg 2캡슐 단독 또는 로수바스타틴 20mg 1정 단독 투여 후 7일간 1일 1회 각 단일제를 병용 투여하는 무작위배정, 공개, 반복, 2중재군, 단일순서 설계 임상시험을 수행하였다. 실로스타졸과 로수바스타틴의 Css,max, AUCss,τ는 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위에 포함되었다.

(2) 생물약제학시험

총 48명의 건강한 성인에게 공복상태에서 기허가된 의약품(실로스타졸 100mg 서방캡슐 2캡슐, 로수바스타틴 20mg 1정) 병용투여, 공복상태와 식후상태에서 복합제(이 약 실로스타졸/로수바스타틴 200/20mg 1정)를 투여하는 무작위배정, 공개, 단회, 6순서군, 3치료군, 3기 설계 임상시험을 수행하였다.

공복상태에서 각 단일제 병용투여와 복합제(이 약 실로스타졸/로수바스타틴 200/20mg) 투여 시 실로스타졸과 로수바스타틴의 Cmax와 AUCt는 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위에 포함되었다.

복합제(이 약 실로스타졸/로수바스타틴 200/20mg 1정) 공복상태와 식후상태에서 투여 시 실로스타졸은 공복 대비 식후 Cmax가 약 2.6배, AUCt가 약 1.7배 증가하였으며, 로수바스타틴은 공복 대비 식후 Cmax가 약 43%, AUCt가 약 39% 감소하였다.

3) 임상시험 정보

로수바스타틴 20mg 또는 10mg을 안정적으로 복용 중인 만성동맥폐색증 환자에게 이 약(실로스타졸/로수바스타틴 200/20mg, 200/10mg) 또는 대조약(로수바스타틴 20mg, 10mg)을 24주간 투여하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 제3상 임상시험이 수행되었다.

일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 24주 시점의 KPAQ summary score(만성동맥폐색증 설문지 요약 점수) 평균 변화량(LS mean±SE)은 FAS군에서 이 약 투여군이 로수바스타틴 투여군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(p=0.0049, 이 약 투여군: 15.43±1.39점, 로수바스타틴 투여군: 10.30±1.27점), PPS군에서는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(p=0.2720).

아울러 임상시험기간 동안 보고된 약물이상반응 발생률은 이 약 투여군에서 로수바스타틴 투여군 대비 높았으나, 실로스타졸 단일제에서 보고된 약물이상반응이었으며, 이 약 투여군에서 새로운 약물이상반응은 보고되지 않았다.

4) 독성시험정보

(1) 반복투여독성

랫드에서 4주 용량결정시험 및 13주 반복투여 독성시험을 실시한 결과, 간세포 변화(문맥

주변의 거대세포핵)가 관찰되었다. 이는 스타틴(statin) 계열 약물의 비임상시험에서 공통적으로 관찰되는 잘 알려진 계열 효과(class effect)로 알려져 있으며, 두 성분(실로스타졸/로수바스타틴)의 복합투여에 의한 새로운 독성학적인 변화들은 관찰되지 않았다.

○ 실로스타졸

(1) 비글을 이용한 13주 및 52주 반복경구투여독성시험에서, 고용량의 경우 좌심실심내막의 비후, 관상동맥의 장애가 인정되었으며, 무독성량은 각각 30mg/kg/day, 12mg/kg/day였으나 이러한 변화는 랫트 및 원숭이에서는 인정되지 않았다. 비글의 경우 1주간 정맥투여한 심장독성시험에서 좌심실심내막, 우심방심외막 및 관상동맥의 변화가 나타났으며, 원숭이의 경우 경증 좌심실심내막의 출혈성 변화가 인정되었다. 다른 PDE 저해제와 혈관확장제의 경우에도 동물에 대한 심장독성이 인정되었으며, 특히 개에서 독성발현이 쉽게 나타난다는 보고가 있다.

(2) 유전적으로 현저하게 높은 혈압이 지속되어 뇌졸중이 발병되는 SHR-SP(뇌졸중이 발증하기 쉬운 고혈압자연발증 랫트, stroke-prone spontaneously hypertensive rats)에서, 이 약 0.3% 혼합식이군은 대조군과 비교해 생존기간의 단축이 인정되었다(평균수명 : 이 약군 40.2주, 대조군 43.5주).

○ 로수바스타틴

(1) 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에 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. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀폐용기, 실온(1~30℃) 보관
사용(유효기간) : 제조일로부터 24개월

○ 제조원

| 구분 | 제조원 | 제조국 | 소재지 |
|---|---|---|---|
| 자사제조 | 한국유나이티드제약(주) | 대한민국 | 세종특별자치시 전동면 노장공단길 25-23 |

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분: 실로스타졸 (원료-완제의약품 연계심사 대상)

- DMF 등록번호 : 20130221-28-C-310-17

- 제조소명 : 한국바이오켐제약(주)

- 소재지 : 세종특별자치시 전의면 산단길 204

○ 주성분: 로수바스타틴칼슘 (원료-완제의약품 연계심사 미대상)

- DMF 등록번호 : 20180302-209-J-78

- 제조소명 : 한국바이오켐제약(주)

- 소재지 : 세종특별자치시 전의면 산단길 204

**1.4 허가조건** (해당하는 경우)

○ 이 의약품은 등재의약품 '프레탈서방캡슐200밀리그램(실로스타졸)'에 관한 특허 제1585280호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

○ 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 보고할 것

○ 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)

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문 안건명 및 결과

○ 중앙약사심의위원회 회의('25.8.13)

- (안건명) 만성동맥폐색증 복합제의 안전성·유효성 심사 자문

- (회의결과) 만성동맥폐색증 복합제의 임상적 유익성이 위해성을 상회함

수정 효능·효과(안)이 적절함

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 의약품등의사전검토(기타)-UI022 (접수번호 20170229806)

○ 의약품등의사전검토(기타 임상시험계획서)-의약품-UI022 (접수번호 : 20180068614)

○ 의약품등의사전검토(기준 및 시험방법에 관한 자료) (접수번호 : 20220118153)

### 1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 위해성관리계획 |
|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2024.06.05. | 2024.06.10. | 2024.06.05. | 2024.06.05. |
| 보완요청일자 | (1차)2024.09.20.<br>(2차)2025.07.31. | (1차)2024.08.13.<br>(2차)해당없음 | (1차)2024.09.13.<br>(2차)2025.07.29. | (1차)2024.09.19.<br>(2차)2025.07.29. |
| 보완접수일자 | (1차)2025.04.21.<br>(2차)2025.08.11. | | | |
| 최종처리일자 | 2025.08.27. | 2025.05.08. | 2025.08.25. | 2025.08.26. |

**[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과**

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 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) | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. 새로운 조성 의약품 | ○ | ※ | ※ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | △ | ○ | ○ | △ | △ | × | × | ○ | × | △ | △ | × | × | × | △ | ○ | × | × | ○ | × | ○ | ○ | |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | ○ | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | |
| 면제사유 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 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) 원료약품 및 그 분량에 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
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목은 실로스타졸과 로수바스타틴을 주성분으로 하는 새로운 조성의 고정 용량 복합제로 200/20mg, 200/10mg의 두 가지 함량제제를 허가 신청함
- 비임상시험자료

- (독성) 동물 1종(랫드)에서 3개월간 실시한 반복투여독성시험자료를 제출하였음. 두 단일제의 병용투여에 의한 독성학적인 상승작용은 없으며, 복합제와 단일제 간의 독성 차이는 없었음
- (약리)「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제4항 및 [별표 1] 주2에 따라 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제 가능한 것으로 사료됨

- 로수바스타틴은 실로스타졸 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료 3건(제1상 2건, 제3상 1건) 및 비교용출시험자료 1건을 제출하였음

- (약물상호작용)
  - 로수바스타틴은 실로스타졸과 병용투여에 대해 약동학적 영향을 받지 않는 것으로 사료됨
  - 실로스타졸과 로수바스타틴 병용투여 시 실로스타졸 및 대사체(OPC-13015)의 노출이 약 5% 증가하였으나 임상적으로 의미있는 영향을 주지는 않을 것으로 사료됨
  - 약물이상반응은 모두 각 성분의 단일제 개발 시 수행된 임상시험이나 시판 후 조사를 통해 기보고된 이상반응이며, 단독투여에 비하여 병용투여 시 이상사례 및 약물이상반응이 증가하거나 새로운 이상사례 및 약물이상반응이 나타나지 않았음
- (복합제 200/20mg의 생체이용률 및 식이영향)
  - 공복상태에서 각 단일제 병용투여 vs 복합제 투여 후 실로스타졸과 로수바스타틴의 Cmax와 AUCt에 대해 생물학적동등성을 입증하였음
  - 복합제의 식이영향 평가 결과, 실로스타졸은 공복 대비 식후 Cmax가 약 2.6배, AUCt가 약 1.7배 증가하여 식이영향이 있는 것으로 사료됨
  - 병용투여, 복합제 공복 또는 식후 투여 시 발생한 이상반응은 경증 또는 중등증이고, 모두 회복되었고, 임상실험실검사, 활력징후, 신체검사의 안전성 검사에서도 임상적 유의성은 없었으므로 공복투여와 식후투여의 안전성 및 내약성은 있는 것으로 사료됨
  - 실로스타졸 단일제는 공복 상태에서 복용하도록 허가되었으며, 사용상의 주의사항에 따르면 음식물과 함께 실로스타졸을 복용하면 혈중농도가 상승하여 이상사례 발생율이 증가할 수 있어 공복 투여한다고 기술되어 있음. 동 품목의 용법·용량을 식사를 피하여 공복상태에서 경구투여하도록 타당하게 신청하였음
- (제3상 임상시험)
  - 로수바스타틴 20mg 또는 10mg을 안정적으로 복용 중인 만성동맥폐색증 환자에게 이 약 (실로스타졸/로수바스타틴 200/20mg, 200/10mg) 또는 대조약(로수바스타틴 20mg, 10mg)을 24주간 투여하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 제3상 임상시험이 수행되었음
  - 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 24주 시점의 KPAQ summary score 평균 변화량(LS mean±SE)은 FAS군에서 이 약 투여군이 로수바스타틴 투여군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(p=0.0049, 이 약 투여군: 15.43±1.39점, 로수바스타틴 투여군: 10.30±1.27점), PPS군에서는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음(p=0.2720).
  - 임상시험기간 동안 보고된 약물이상반응 발생률은 이 약 투여군에서 로수바스타틴 투여군 대비 높았으나, 실로스타졸 단일제에서 보고된 약물이상반응이었으며, 이 약 투여군에서 새로운 약물이상반응은 보고되지

않았음. 이 약(실로스타졸/로수바스타틴 200/10, 200/20mg) 투여군에서 1% 이상 보고된 약물이상반응 중 대조군(로수바스타틴 10mg, 20mg)보다 발생빈도가 높은 약물이상반응은 두통, 어지러움, 설사, 변비, 말초부종, 무력증, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 등허리 통증이었음

- 1상 2건, 3상 1건 임상시험 결과를 바탕으로 임상적 유익성, 의학적 필요성 등을 고려한 신청 복합제의 유익성-위해성에 대하여 전문가 자문회의, 중앙약사심의위원회 심의를 개최하였음. 제출한 3상 임상시험 결과는 분석군간(FAS, PPS) 및 유효성 평가변수 간(1차, 2차) 일관된 효과를 확인할 수 없고 임상시험이 잘 관리되지 않은 측면이 있는 등 제한점이 있으나, 종합적으로 고려하였을 때 만성동맥폐색증 복합제의 임상적 유익성이 위해성을 상회하며, 효능·효과를 두 약물을 안정적으로 복용하고 있는 환자에게 투여하도록 변경하는 것으로 결론 내림
- 전문가 자문회의, 중앙약사심의위원회 심의 결과를 고려하여 효능·효과와 용법·용량을 시정하였으며, 제출한 비임상, 임상시험자료, 각 주성분 단일제의 허가사항을 근거하여 사용상의 주의사항 중 일부 문구를 시정하였음

## [약어 및 정의]

- 해당없음

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 실로듀오서방정 200/20mg, 200/10mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 지혈제
- 약리작용 기전

- 실로스타졸 : PDE(phosphodiesterase) III에 특이적으로 작용하여 혈소판 내의 cyclic AMP phosphodiesterase의 활성을 저해하여 혈소판 응집을 억제할 뿐만 아니라 혈관평활근 세포내의 phosphodiesterase 활성을 저해하여 혈관확장작용을 나타냄
- 로수바스타틴 : 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 HMG-CoA reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목인 실로듀오서방정은 실로스타졸 및 로수바스타틴칼슘을 200/20mg, 200/10mg 함유하는 복합제로, 실로스타졸 서방층/로수바스타틴 속방층으로 구성된 이중정임
- 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treaatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery(ESVS)에 따르면 만성동맥폐색증의 주요 원인 중 하나는 죽상동맥경화증으로 PAD 환자에게 스타틴을 1차 치료제로 권고함. 증상이 있는 PAD 환자에게는 항혈소판제(아스피린, 클로피도그렐)을 스타틴과 함께 사용하며, 증상 경감(파행, 하지통증 등) 목적으로 실로스타졸을 추가할 수 있음

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 말초동맥질환(Peripheral arterial disease, PAD)*

- 죽상경화증과 혈전색전 병태생리의 과정에 의해 대동맥과 대동맥의 내장 동맥분지, 하지 동맥 등의 정상적인 기능과 구조에 이상을 초래하는 모든 혈관 질환을 총칭함. 주로 죽상경화증에 의해 혈관의 내경이 좁아져 있으며, 이에 따른 동맥 관류의 결손으로 정도에 따라 무증상, 운동 시 파행, 안정 시 통증, 궤양, 혹은 괴저 등의 증상을 나타냄
- 원인: 동맥경화증은 40세 이상의 환자에 있어서 말초 동맥 질환의 가장 많은 원인임. 이 외 혈전증, 색전증, 혈관염, 섬유근육이형성증, 포착(entrapment), 낭성 외막 질환, 외상 등이 있음. 동맥경화성 말초 동맥 질환의 가장 많은 유병기는 50대와 60대이며, 흡연자나 당뇨병, 고지혈증, 고혈압, 고호모시스틴혈증이 있는 환자에서 발병 위험이 증가함
- 병리: 협착이나 폐쇄를 보이는 분절성 병변은 보통 대혈관이나 중간 크기의 혈관에 많으며, 병변의 병리학적 소견은 칼슘 침착을 동반한 동맥경화반, 중막의 얇아짐, 근육과 탄력 섬유들의 반점형 파괴, 내탄력판의 분절화, 혈소판과 섬유소로 구성되는 혈전 등임
- 증상: 말초 동맥 질환자의 많은 경우에서 보행이 늦어지거나 지장을 받지만, 환자의 50% 이하에서만 증상이 나타남. 가장 흔한 증상은 간헐적 파행(claudication)으로 이는 근육의 통증, 둔통, 경련, 저림, 피로감 등으로

---

* Harrison's 내과학(대한내과학회편, 17판) 243장, 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery(ESVS)

나타나고, 이는 운동 중에 발생하며 휴식 시 완화됨

- 진단: 발목-상완지수(Ankle-Brachial Index, ABI) 0.9 이하, Duplex 초음파, Digital subtraction angiography (DSA), Computed tomography angiography(CTA), Magnetic resonance angiography(MRA)
- 약물치료: 사지 증상을 개선 시키고 심각한 사지 허혈을 예방하여 사지를 유지하기 위한 치료와 CV 사건에 대한 위험성을 조절하는 치료를 실시함. 금연, 식이조절, 체중조절과 함께 항혈소판제 투여와 위험인자 조절(고혈압, 고지혈증) 동시에 실시하며, 여기에는 고혈압, 고지혈증 치료 및 항혈전제 투여 등이 포함됨

• 말초동맥질환 치료제: 약물요법은 침습적 치료로 얻을 수 있는 동맥의 협착·폐색병변을 직접 개선(재개통) 시키는 효과는 없으나 약리학적 작용으로 혈전 형성의 억제, 혈관 경련 감소, 부측 순환로 발달, 항동맥경화 작용, 미세순환 개선 효과 등으로 증상 개선 기대가 가능하며 항혈소판 작용에 의한 병변의 진행 예방도 기대됨. 또한 약물요법은 심혈관 사건 예방에 의해 생명 예후를 개선하는 역할도 중요함

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 실로스타졸의 경우, 맥박수 증가로 인하여 협심증이 발현하는 경우가 있음
• 로수바스타틴의 경우, 근육병증의 위험성이 알려져 있음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 사전검토
- 의약품등의사전검토(기타)-UI022 (접수번호: 20170229806) 자진취하
- 의약품등의사전검토(기타 임상시험계획서)-의약품-UI022 (접수번호 20180068614)
• 임상시험계획승인(임상승인번호: 31213)

| | 일련번호<br>승인일 | 임상시험제목 |
|---|---|---|
| 1 | 201700103<br>2017.02.27. | [KUP-UI022-101]<br>건강한 남성대상자에게 UIC201603과 UIC201604을 병용 반복 투여 후 안전성, 약동학적 특성을 평가하기 위한 공개, 2중재군, 단일순서 임상시험 |
| 2 | 201800312<br>2018.07.05. | [KUP-UI022-102]<br>건강한 성인에게 UI022(UIC201603/UIC201604 복합제)과 각 성분의 병용 투여시 안전성, 약동학 특성 및 UI022 의 음식물에 의한 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 6순서군, 3치료군, 3기 설계 임상시험 |
| 3 | 201800567<br>2018.11.07. | [KUP-UI022-301]<br>UI022/UI023의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행, 제3상 임상시험 |

• 의약품 제조판매품목 허가신청 (접수번호 20230038956, 20230038700) 자진취하

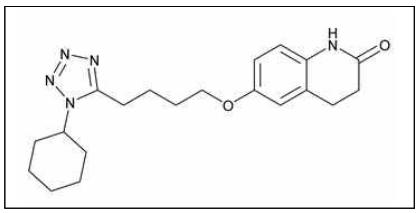
## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

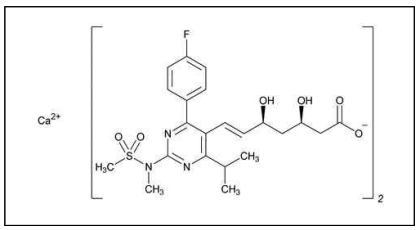
<실로스타졸>

- 명칭: 실로스타졸
- 일반명: Cilostazol
- 분자식: $C_{20}H_{27}N_5O_2$
- 구조식



<로수바스타틴칼슘>

- 명칭: 로수바스타틴칼슘
- 일반명: Rosuvastatin calcium
- 분자식: $Ca(C_{22}H_{27}FN_5O_6S)_2$
- 구조식



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

**<실로스타졸>**

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH □ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타 ) |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타 ) |
| ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 |
| □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 |
| **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다* |

**<로수바스타틴칼슘>**

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타 ) |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타 ) |
| ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 |
| □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 |
| **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다* |

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH □ 비중 □ 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 기타 ) □ 건조감량/수분<br>□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |
| 제제시험<br>■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험<br>□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험<br>□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험<br>□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

<실로스타졸>

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | 1차 PE 비닐 + 화이바드럼 | 기준 내 적합 |
| 가속시험 | 2~8 | | |

<로수바스타틴칼슘>

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 2~8℃ | 1차 PE 비닐 + 화이바드럼 | 기준 내 적합 |
| 가속시험 | 25℃/60% RH | | |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그 분량이 동일함

<200/10mg>

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | 병 포장(HDPE/LDPE) | 기준 내 적합 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | | |

<200/20mg>

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | 병 포장(HDPE/LDPE) | 기준 내 적합 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | | |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간: 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과, 함량 감소 및 유연물질 증가 경향이 확인되지 않으며 기준 내 적합함을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

- 반복투여독성시험자료로서 4주 DRF 시험, 13주 반복투여독성시험 2건 제출

| 시험종류 | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 준수 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 반복투여 | SD랫드<br>군당 10(♂5/♀5) | 경구 | 4주(QD) | • G1:대조군<br>• G2: R/C 3.2/32<br>• G3: R/C 8/80<br>• G4: R/C 20/200<br>• G5: R 20<br>• G6: C 200 | × | • 조직병리학적 검사에서 암수 고용량군(20/200) 및 R 단독투여군(20)에서 문맥주변 간세포의 단세포괴사 소견 관찰 |
| | SD랫드<br>군당 20(♂10/♀10)<br>회복군 10(♂5/♀5)<br>TK군<br>대조군 6(♂3/♀3)<br>시험군 12(♂6/♀6) | 경구 | 13주(QD)<br>+4주회복 | • G1:대조군 +회복군<br>• G2: R/C 1.7/17<br>• G3: R/C 5/50<br>• G4: R/C 15/150 +회복군<br>• G5: R 15 +회복군<br>• G6: C 1500 +회복군 | ○ | • 조직병리학적 검사에서 암수 고용량군(15/150) 및 R 단독투여군(15)에서 문맥주변 간세포의 거대세포핵 관찰<br>• NOAEL 5/50mg/kg/day |

* 대조군 : 0.5% Methylcellulose 1,500cP 수용액, R : 로수바스타틴, C : 실로스타졸

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 국내 기허가된 실로스타졸과 로수바스타틴으로 구성된 복합제로, 「의약품등의 독성시험기준」(식약처 고시) 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준) 제2항에 따라 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있음
- 복합제 독성시험자료로 동물 1종(랫드)에서 3개월간 실시한 반복투여독성시험자료를 제출하였음. 13주 반복투여독성시험 결과, 고용량군에서 간세포 변화(문맥주변의 거대세포핵)가 관찰되었으나 이는 스타틴계 약물의 효과로 알려져 있음(로수바스타틴 단독투여군에서도 유사한 변화가 관찰됨)
- 랫드에서 로수바스타틴의 표적기관은 간, 신장, 골격근으로 알려져 있으며, 두 성분(실로스타졸/로수바스타틴)의 복합투여에 의한 새로운 독성학적인 변화들은 관찰되지 않았음
- 로수바스타틴 단독투여군 및 실로스타졸 단독투여군과 복합제 시험물질(로수바스타틴/실로스타졸) 투여군에서 새롭거나 심각한 변화가 관찰되지 않았으므로 두 단일제의 병용투여에 의한 독성학적인 상승작용은 없으며, 복합제와 각 단일제 간의 독성 차이는 없는 것으로 사료됨

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 복합제를 개발하는 경우는 아니나,
- 만성동맥폐색증의 주요 원인이 죽상동맥경화증이며 로수바스타틴은 지질 프로파일 개선을 통하여 죽상동맥경화증의 진행을 지연시키고,
- 미국 AHA/ACC 하지말초동맥질환 가이드라인에 따르면, 로수바스타틴은 말초동맥질환 환자들의 주요 혈관사건, 말초동맥질환의 증상 유무와 관계없이 모든 환자에게 권고수준 1A로 제안된 약물이라고 언급되어 있으므로,
- 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」 제28조제4항 및 [별표 1] 주2에 따라 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제 가능한 것으로 사료됨

# 6. 임상시험성적에 관한 자료

## 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 이전 심사 시 임상시험 실태조사 수행

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 국내 수행 임상시험 결과보고서 총 3건 (제1상 2건(약물상호작용, 생체이용률/식이영향), 제3상 1건) 제출
- 비교용출시험자료 1건 (실로듀오서방정 200/20mg vs 실로듀오서방정 200/10mg) 제출

## 6.3. 생물약제학시험

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [KUP-UI022-102] 건강한 성인에게 UI022(UIC201603/ UIC201604 복합제)과 각 성분의 병용 투여시 안전성, 약동학 특성 및 UI022의 음식물에 의한 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 6순서군, 3치료군, 3기 설계 임상시험 (2018.07.31.-2018.09.28.) | | | | | | | | |
| 1상 BE/FE | KUP-UI022-102 | 건강한 성인에게 UI022 (UIC201603/UIC201604 복합제)과 각 성분의 병용 투여시 안전성, 약동학 특성 및 UI022의 음식물에 의한 영향을 평가 | 무작위 배정, 공개, 단회, 6순서군, 3치료군, 3기 설계 | 건강한 성인 남성 48/38명 | • 치료군 R (공복)<br>- 프레탈서방캡슐 (실로스타졸 100mg) 2캡슐 및 크레스토정20밀리그램 1정<br>• 치료군 T (공복)<br>- 복합제 200/20mg 1정<br>• 치료군 TF (고지방 식이, 총 900 Kcal 이상, 지방 35% 이상)<br>- 복합제 200/20mg 1정 | 단회 | **<약동학 평가>**<br>• 채혈(총 13회)<br>- 투약 전 및 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48시간<br>• 평가변수<br>- 1차: 실로스타졸, 로수바스타틴의 AUCt, Cmax<br>- 2차: 실로스타졸, 로수바스타틴의 AUCinf, tmax, t1/2β, CL/F<br><br>**<안전성 평가>**<br>이상반응, 활력징후, 신체검사, 심전도, 실험실검사, 임상검사실, 병용약물 | **<약동학 평가>**<br>• 실로스타졸의 로그변환한 AUCt, Cmax의 투여군간 기하평균비(복합제/병용투여)의 점추정치(90%CI)는 0.9435(0.8654-1.0287), 1.0491(0.9080-1.2121)로 나타남<br>• 실로스타졸의 로그변환한 AUCt, Cmax의 투여군간 기하평균비(식후/공복)의 점추정치(90%CI)는 1.7194(1.5322-1.9294), 2.5961(2.2749-2.9626)로 나타남<br>• 로수바스타틴의 로그변환한 AUCt, Cmax의 투여군간 기하평균비(복합제/병용투여)의 점추정치(90%CI)는 1.0582(1.0074-1.1116), 1.1530(1.0698-1.2427)로 나타남<br>• 로수바스타틴의 로그변환한 AUCt, Cmax의 투여군간 기하평균비(식후/공복)의 점추정치(90%CI)는 0.6051(0.5650-0.6479), 0.5696(0.5297-0.6124)로 나타남<br><br>**<안전성 평가>**<br>• 이상사례(TEAE) : 대조약 병용 투약군 28명(30건), 복합제 공복 투여군 23명(30건), 복합제 식후 투여군 31명(35건)에서 이상사례가 보고되었음. 중증은 없었고 모두 중등증과 경증이었으며, 모든 시험대상자가 후유증 없이 회복되었음<br>• 본 임상시험에서 중대한 이상사례는 발생하지 않았음<br>• 이상사례로 인해 사망한 대상자는 없었으며, 이상사례(구토)로 인해 대상자 |

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | 1명이 임상시험 중 중도탈락하였음<br>• 약물이상반응(ADRs) : 대조약 병용 투여군 25명(27건), 복합제 공복 투여군 23명(27건), 복합제 식후 투여군 29명(33건)에서 발생하였고, 가장 많이 발생한 이상반응은 두통으로 대조약 병용 투여군 24명(25건), 복합제 공복 투여군 21명(22건), 복합제 식후 투여군 28명(28건)에서 발생하였음. 그밖에 구토(3건), 어지러움(4건), 상복부의 불쾌감(1건), 두근거림(1건), 오한(1건), 근육통(1건)이 발생하였음<br>• 실험실 검사 결과 임상적으로 유의한 수준의 증가가 2건 (Alanine aminotransferase increased 1건, White blood cells urine positive 1건) 있었음<br>• 활력징후, 신체검진 및 심전도검사 결과에서 임상적 의미를 갖는 이상소견이나 변화는 관찰되지 않았음 |

## 6.4. 임상약리시험

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [KUP-UI022-101] 건강한 남성대상자에게 UIC201603과 UIC201604을 병용 반복 투여 후 안전성, 약동학적 특성을 평가하기 위한 공개, 2중재군, 단일순서 임상시험 (2017.03.15.-2017.07.04.) | | | | | | | | |
| 1상 DDI | KUP-UI022-101 | 건강한 남성대상자에게 UIC201603과 UIC201604을 병용 반복 투여 후 안전성, 약동학적 특성을 평가 | 무작위 배정, 공개, 반복, 2중재군, 단일순서 설계 | 건강한 성인 남성 57/44명 | • A군<br>- 1기 : 프레탈 서방캡슐(실로스타졸 100mg) 2캡슐 QD<br>- 2기 : 프레탈 서방캡슐(실로스타졸 100mg) 2캡슐 및 크레스토정20밀리그램 1정 QD<br>• B군<br>- 1기 : 크레스토정20밀리그램 1정 QD<br>- 2기 : 프레탈 서방캡슐(실로스타졸 100mg) 2캡슐 및 크레스토정20밀리그램 1정 QD | 1기 7일, 휴약기 7일, 2기 7일 | **<약동학 평가>**<br>• 채혈(총 30회)<br>- Day 7과 Day 21의 투약 시점 -72, -48, -24시간 (6회)<br>- Day 7과 Day 21의 투약 직전(0) 및 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간 (24회)<br>• 평가변수<br>- A군 : 실로스타졸 및 대사체 2종 (OPC-13015, OPC-13213)의 AUCss,τ, Css,max, tss,max, CLss/F, | **<약동학 평가>**<br>• 실로스타졸의 로그변환한 AUCss,τ, Css,max의 투여군간 기하평균비의 점추정치(90%CI)는 1.0406(0.8770-1.2346), 1.0572(0.8655-1.2914)로 나타남<br>• 실로스타졸 대사체 OPC-13015의 로그변환한 AUCss,τ, Css,max의 투여군간 기하평균비의 점추정치(90%CI)는 1.0420(0.8648-1.2556), 1.0630(0.8800-1.2841)로 나타남<br>• 실로스타졸 대사체 OPC-13213의 로그변환한 AUCss,τ, Css,max의 투여군간 기하평균비의 점추정치(90%CI)는 0.9675(0.8539-1.0961), 1.0144(0.8540-1.2048)로 나타남<br>• 로수바스타틴의 로그변환한 AUCss,τ, Css,max의 투여군간 |

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Css,min<br>- B군:<br>로수바스타틴의<br>AUCss,τ,<br>Css,max,<br>tss,max,<br>CLss/F,<br>Css,min<br><br><안전성 평가><br>이상반응,<br>활력징후,<br>신체검사,<br>심전도,<br>실험실검사,<br>임상검사실,<br>병용약물 | 기하평균비의<br>점추정치(90%CI)는<br>1.0316(0.8643-1.2313),<br>0.9887(0.8092-1.2080)로 나타남<br><br><안전성 평가><br>• 이상사례(TEAE) : A군 38명(실로스타졸 투약 후 24명, 병용투여 후 14명)에서 55건, B군 29명(로수바스타틴 투여 후 8명, 병용투여 후 21명)에서 33건의 이상사례가 보고되었음<br>• 중대한 이상사례는 발생하지 않았으며, 중증은 1건(두통)으로 A군에서 실로스타졸 투약 후 발생하였고, 나머지는 중등증과 경증이었으며, 모든 시험대상자가 후유증 없이 회복되었음<br>• 약물이상반응(ADRs) : A군에서 36건(두통 31건, 상복부의 불쾌감 2건, 소화불량 1건, 근육통 1건, 두근거림 1건)이 발생하였으며, B군에서 24건(두통 23건, 상복부의 불쾌감 1건)이 발생하였음<br>• 실험실 검사 수치 이상이 2건(Alanine aminotransferase increased 1건, Blood creatine phosphokinase increased 1건) 있었으나 약물과 관련성이 적었음<br>• 활력징후, 신체검진 및 심전도검사 결과에서 임상적 의미를 갖는 이상소견이나 변화는 관찰되지 않았음 |

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 제3상 임상시험 1건 제출

- [KUP-UI022-301] UI022/UI023의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행, 제3상 임상시험 (2019.03.12.~2022.05.03)

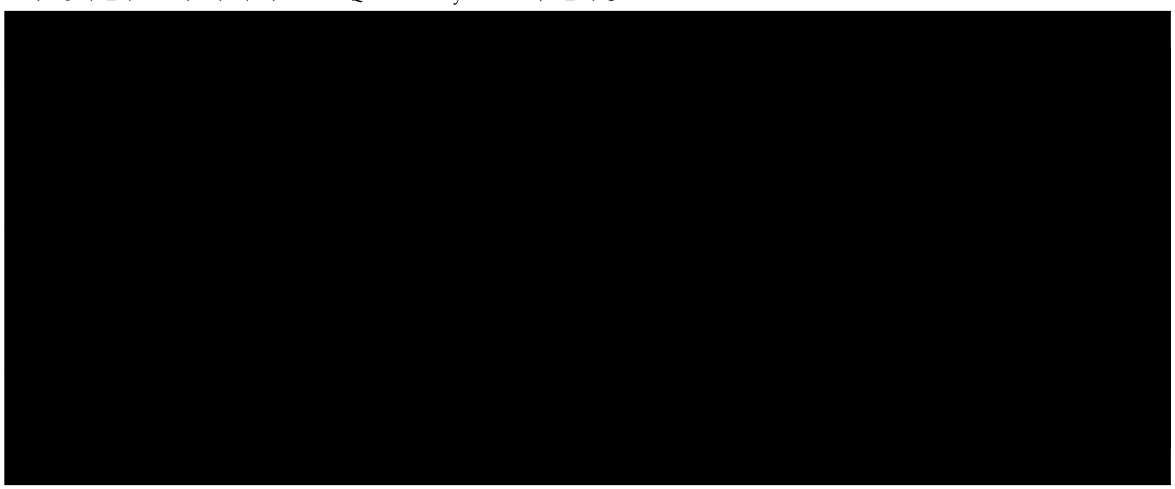
### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가 항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [KUP-UI022-301] UI022/UI023의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행, 제3상 임상시험 (2019.03.12.-2022.05.03.) | | | | | | | | |

| 단계 | 시험 (번호/ 저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가 항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3상 | KUP-UI022-301 | 만성동맥폐색증 환자를 대상으로 만성동맥폐색증 증상개선에 대해 rosuvastatin 단일요법 대비 UI022/UI023의 우월성과 안전성 평가 | 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 제3상 임상시험 | 건강한 성인 257/260명 (군 당 130명) | • 도입기<br>- 로수바스타틴 20mg 또는 10mg<br>• 치료기<br>- 대조군 : 로수바스타틴 20mg 또는 10mg<br>- 시험군 : 실로듀오서방정200/20mg 또는 200/10mg | • 도입기 4~6주<br>• 치료기 24주 | 하단 참조 | |

**[유효성 평가변수]**
• 1차 평가변수: 24주 투여 후 K-PAQ summary score의 변화량

**[유효성 평가결과]**
• 1차 평가변수: 24주 투여 후 K-PAQ summary score의 변화량



**[안전성 평가변수]**
이상반응, 활력징후, 신체검사, 심전도, 실험실검사, 임상검사실, 병용약물

**[안전성 평가결과]**
• 이상사례(TEAE)
- 260명 중 시험군 62/130명(47.69%, 95건), 대조군 48/130명(36.92%, 70건)에서 발생하였음
- 중증도는 경증(mild)이 시험군에서 75건(78.95%), 대조군에서 55건(78.57%)이었고, 중등증(moderate)이 시험군에서 19건(20.00%), 대조군에서 12건(17.14%), 중증(severe)이 시험군에서 1건(1.05%), 대조군에서 3건(4.29%)이었음
- 시험군에서는 빈도별로 설사 8명(6.15%, 8건), 두통 7명(5.38%, 7건), 어지러움 6명(4.62%, 6건), 등 허리 통증 4명(1.92%, 4건), 말초부종 3명(2.31%, 3건) 등 이었음
- 대조군에서는 빈도별로 사지 통증 5명(3.85%, 5건), 어지러움, 소화불량, 요로감염이 각각 3명(2.31%, 3건) 등 이었음
• 약물이상반응(ADR)
- 260명 중 시험군 36/130명(27.69%, 57건), 대조군 23/130명(17.69%, 29건)에서 발생하였으며, 인과관계 판단 근거 제출하였음
- 시험군에서는 빈도별로 설사 7명(5.38%, 7건), 두통 6명(4.62%, 6건), 어지러움 4명(3.08%, 4건), 말초부종 3명(2.31%, 3건) 등 이었음
- 대조군에서는 빈도별로 어지러움, 감각저하가 각각 2명(1.54%, 2건) 등 이었음
• 중대한 이상사례(SAE)
- 260명 중 시험군에서 8/130명(6.15%, 8건), 대조군 7/130명(5.38%, 7건) 발생하였음
- 시험군에서 발생한 8건은 임상시험용의약품과의 관련성이 없거나(6건), 적었음(2건)
- 대조군에서 발생한 7건은 임상시험용 의약품과의 관련성이 없거나(5건), 적었음(2건)
• 사망 및 다른 중대한 이상반응 및 다른 유의성 있는 이상반응
- 대조군에서 심근 경색(Myocardial infarction)으로 사망을 초래한 이상사례가 1건(1명) 발생하였음. PCI stent(경피적 관상동맥 중재술, Percutaneous Coronary Intervention) 시술을 받은 대상자로 기존 병력의 악화로 사망하였으며, 임상시험용 의약품과의 관련성은 적었음
• 실험실적 검사, 활력징후, 신체검진 및 심전도검사 결과에서 임상적 의미를 갖는 이상소견이나 변화는 관찰되지 않았음
• 주요 안전성 검토 항목(협심증, 출혈, 울혈성심부전) 중 협심증이 대조군(로수바스타틴 투여군)에서 1명(0.77%) 발생하였음

## 6.6. 가교자료

- 해당없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 로수바스타틴은 실로스타졸 복합제 개발을 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료 3건(제1상 2건, 제3상 1건) 및 비교용출시험자료 1건을 제출하였음

- (약물상호작용)
  - 로수바스타틴은 실로스타졸과 병용투여에 대해 약동학적 영향을 받지 않는 것으로 사료됨
  - 실로스타졸과 로수바스타틴 병용투여 시 실로스타졸 및 대사체(OPC-13015)의 노출이 약 5% 증가하였으나 임상적으로 의미있는 영향을 주지는 않을 것으로 사료됨
  - 약물이상반응은 모두 각 성분의 단일제 개발 시 수행된 임상시험이나 시판 후 조사를 통해 기보고된 이상반응이며, 단독투여에 비하여 병용투여 시 이상사례 및 약물이상반응이 증가하거나 새로운 이상사례 및 약물이상반응이 나타나지 않았음
- (복합제 200/20mg의 생체이용률 및 식이영향)
  - 공복상태에서 각 단일제 병용투여 vs 복합제 투여 후 실로스타졸과 로수바스타틴의 Cmax와 AUCt에 대해 생물학적동등성을 입증하였음
  - 복합제의 식이영향 평가 결과, 실로스타졸은 공복 대비 식후 Cmax가 약 2.6배, AUCt가 약 1.7배 증가하여 식이영향이 있는 것으로 사료됨
  - 병용투여, 복합제 공복 또는 식후 투여 시 발생한 이상반응은 경증 또는 중등증이고, 모두 회복되었고, 임상실험실검사, 활력징후, 신체검사의 안전성 검사에서도 임상적 유의성은 없었으므로 공복투여와 식후투여의 안전성 및 내약성은 있는 것으로 사료됨
  - 실로스타졸 단일제는 공복 상태에서 복용하도록 허가되었으며, 사용상의 주의사항에 따르면 음식물과 함께 실로스타졸을 복용하면 혈중농도가 상승하여 이상사례 발생율이 증가할 수 있어 공복 투여한다고 기술되어 있음. 동 품목의 용법·용량을 식사를 피하여 공복상태에서 경구투여하도록 타당하게 신청하였음
- (제3상 임상시험)
  - 로수바스타틴 20mg 또는 10mg을 안정적으로 복용 중인 만성동맥폐색증 환자에게 이 약 (실로스타졸/로수바스타틴 200/20mg, 200/10mg) 또는 대조약(로수바스타틴 20mg, 10mg)을 24주간 투여하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 제3상 임상시험이 수행되었음
  - 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 24주 시점의 KPAQ summary score 평균 변화량(LS mean±SE)은 FAS군에서 이 약 투여군이 로수바스타틴 투여군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(p=0.0049, 이 약 투여군: 15.43±1.39점, 로수바스타틴 투여군: 10.30±1.27점), PPS군에서는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음(p=0.2720).
  - 임상시험기간 동안 보고된 약물이상반응 발생률은 이 약 투여군에서 로수바스타틴 투여군 대비 높았으나, 실로스타졸 단일제에서 보고된 약물이상반응이었으며, 이 약 투여군에서 새로운 약물이상반응은 보고되지 않았음. 이 약(실로스타졸/로수바스타틴 200/10, 200/20mg) 투여군에서 1% 이상 보고된 약물이상반응 중 대조군(로수바스타틴 10mg, 20mg)보다 발생빈도가 높은 약물이상반응은 두통, 어지러움, 설사, 변비, 말초부종, 무력증, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 등허리 통증이었음

- 1상 2건, 3상 1건 임상시험 결과를 바탕으로 임상적 유익성, 의학적 필요성 등을 고려한 신청 복합제의 유익성-위해성에 대하여 전문가 자문회의, 중앙약사심의위원회 심의를 개최하였음. 제출한 3상 임상시험 결과는 분석군간(FAS, PPS) 및 유효성 평가변수 간(1차, 2차) 일관된 효과를 확인할 수 없고 임상시험이 잘 관리되지 않은

측면이 있는 등 제한점이 있으나, 종합적으로 고려하였을 때 만성동맥폐색증 복합제의 임상적 유익성이 위해성을 상회하며, 효능·효과를 두 약물을 안정적으로 복용하고 있는 환자에게 투여하도록 변경하는 것으로 결론 내림

- 전문가 자문회의, 중앙약사심의위원회 심의 결과를 고려하여 효능·효과와 용법·용량을 시정하였으며, 제출한 비임상, 임상시험자료, 각 주성분 단일제의 허가사항을 근거하여 사용상의 주의사항 중 일부 문구를 시정하였음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

| 제품명 | 신청품목 | 프레탈서방캡슐200밀리그램<br>(실로스타졸) | 크레스토정10밀리그램<br>(로수바스타틴칼슘)<br>크레스토정20밀리그램<br>(로수바스타틴칼슘) |
|---|---|---|---|
| 업소명 | 한국유나이티드제약(주) | 한국오츠카제약(주) | 한국아스트라제네카(주) |
| 허가일 | - | 2016-03-16 | 2002-01-15<br>2004-08-31 |
| 주성분 | 1정 중 실로스타졸/로수바스타틴 200/10mg, 200/20mg | 1정 중 실로스타졸(미분화) 200mg | 1정 중 로수바스타틴 10mg, 20mg |
| 효능<br>효과 | 죽상동맥경화에 의한 만성동맥폐색증(폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증) 환자로서 로수바스타틴과 실로스타졸을 안정적으로 복용하고 있는 경우 병용투여의 대체 | 1. 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증. 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개선<br>2. 뇌경색(심인성뇌색전증 제외) 발증 후 재발억제 | 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제<br><br>2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제<br><br>3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연<br><br>4. 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는, 이형 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 만10세-만17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후 적어도 1년이 지난 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | ○ LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL을 초과하는 경우 (LDL-C > 190 mg/dL)<br>○ LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL을 초과하면서 (LDL-C > 160 mg/dL), 조기 심혈관 질환의 가족력이 있거나 두가지 이상의 심혈관 질환 위험 인자가 있는 경우<br><br>5. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제<br><br>6. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의<br>- 뇌졸중에 대한 위험성 감소<br>- 심근경색에 대한 위험성 감소<br>- 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소 |
| **용법<br>용량** | 로수바스타틴과 실로스타졸을 안정적으로 병용투여하고 있는 성인 환자에서 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있으며, 1일 1회 1정을 식사를 피하여 공복 상태에서 경구투여한다. 이 약을 분쇄하거나 씹지 않으며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다. | 실로스타졸로서 보통 성인 1회 200mg을 1일 1회 경구투여한다.<br><br>이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다. (사용상 주의사항 중 '5. 일반적 주의 6)항' 참조) | 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증<br><br>이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.<br><br>2. 이형 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자 (만10세 ~ 만17세)<br><br>통상적인 용량범위는 1일 1회 5밀리그램 ~ 20 밀리그램이다. (소아환자군에서 20밀리그램보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 개별적으로 조절한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다. 10세 미만의 소아에 대한 안전성•유효성은 확립되어 있지 않다.<br><br>3. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.<br><br>4. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.<br><br>5. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다.<br><br>6. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 금기이다.<br><br>7. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. |