[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-04-06	접수번호	20210077216
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한미약품(주)		
제 품 명		수바스트정2.5밀리그램(로수바스타틴칼슘)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		로수바스타틴칼슘[DMF 등록번호 : 20191029-209-J-465]		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		정제, 로수바스타틴으로서 2.5밀리그램		
신청사항	효능효과	원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형), 혼합형 고지혈증 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B) 및 비-고밀도지단백 콜레스테롤 (non-HDL-C)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제		
	용법용량	이 약을 투여하는 동안 표준 콜레스테롤 저하식을 계속해야 한다. 이 약의 권장 투여량은 1일 1회, 1회 2.5밀리그램이며, 식사와 관계없이 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	*추후기재*		
	효능·효과	원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제		
	용법·용량	이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 2.5 또는 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분		

		의 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. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다. 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. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신노출 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. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 2.5 또는5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 2.5 또는5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.		
	사용상의 주의사항	첨부 참조		
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온 (1 ~ 30 ℃), 제조일로부터 24개월		
	허가조건	해당사항 없음		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	**허가담당자**	김성란 주무관, 김지선 사무관, 이수정 과장
심사부서		① 순환신경계약품과 ② 약효동등성과 ③ 사전상담과 ④ 첨단의약품품질심사과	**심사담당자**	① 순환신경계약품과 김송이 주무관, 박재현 연구관, 김호정 과장 ② 약효동등성과 김현아 주무관, 김자영 연구관, 김호정 과장 ③ 사전상담과 정지원 심사관, 김문신 주무관, 최영주 과장

			④ 첨단의약품품질심사과 서지희 주무관, 이경신 연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서	-	GMP담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제

○ 용법·용량

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 2.5 또는 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.

노인 : 용량조절이 필요하지 않다.

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.

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.

인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용

량은 2.5 또는5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 2.5 또는5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 (1 ~ 30 ℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 로수바스타틴칼슘

등록번호 : 20191029-209-J-465

제조소 명칭 및 소재지 : 이니스트에스티(주), 충청북도 음성군 금왕읍 신내로 500, 대한민국

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 해당사항 없음

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** 해당사항 없음

○ **(기타)** 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'21.4.6			-	(기 등록된 원료의약품)
보완요청일자		'21.6.9	'21.6.9	-	
보완접수일자		'21.7.9	'21.7.9	-	
최종처리일자	*추후기재*			-	

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자

3) 근병증환자

4) 사이크로스포린 병용투여 환자

5) 중증의 신부전의 신장애 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)

6) 임부 및 수유부, 적절한 피임을 방법을 사용하지 않는 가임여성

출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

7) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 이 약 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

8) 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. (유당함유제제 한함)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

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

2) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이 약을 포함하여 스

타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

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

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

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

3) 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.

4) 임상시험에서 이 약과 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. 겜피브로질은 HMG-CoA 환

원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 이 약 40밀리그램 용량은 금기이다.
5) 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 40mg 투여 환자의 추적기간동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.
6) 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.
7) 만 10- 만 17세의 소아환자 : 로수바스타틴을 복용한 소아 환자에서 Tanner staging에 의한 이차 성징 및 선형 성장(키), 체중, BMI(body mass index)의 평가는 1년으로 제한적이다.
3. 이상반응
1) 로수바스타틴 2.5mg 임상시험
이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 279명을 대상으로한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 최소 4주간의 치료적 생활습관 교정(Therapeutic Lifecycle Change, TLC) 후 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 투여군, 이 약(로수바스타틴 2.5mg) 투여군, 에제티미브 10mg 투여군, 로수바스타틴 5mg 투여군으로 무작위배정되어 8주간 해당 시험약을 투약 받았다.
이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TEAEs)은 소화불량, 소양증 등으로 모두 1.47%(1명/68명)으로 총 6명의 환자에서 6건이 관찰되었다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADRs)은 소화불량이 보고되었으며 모두 1.47%(1명/68명)으로 총 2명의 환자에서 2건이 관찰되었다.
8주간의 치료기간동안 이 약(R2.5)에서 1건 이상 보고된 이상반응(TEAEs*)

신체 기관별 이상반응	E10+R2.5 (N=70)	R2.5 (N=68)	E10 (N=70)	R5 (N=71)	Total (N=279)
			N(%)		
혈액 및 림프계					
면역혈소판 감소증	0(0.00%)	1(1.47%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.36%)
위장관계					
소화불량	0(0.00%)	1(1.47%)	2(2.86%)	0(0.00%)	3(1.08%)
전신 및 투여 부위					
병태					
안면부종	0(0.00%)	1(1.47%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.36%)
감염					

대상포진	0(0.00%)	1(1.47%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.36%)
생식계					
외음질 소양증	0(0.00%)	1(1.47%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.36%)
피부 및 피하 조직					
장애					
소양증	1(1.43%)	1(1.47%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.72%)
Treatment : R=Rosuvastatin, E=Ezetimibe					
*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events					

2) 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	당뇨[1)]		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
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.

3) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.

4) 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 치료 환자 (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.
5) 간에 미치는 영향 : 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.
6) 국외 시판 후 경험
위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.
- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증 (빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
- 근골격계 : 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.
7) 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), 어지

러움 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.

8) 만 10 ~ 만 17세의 소아환자

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

4. 일반적 주의

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 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

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

5. 상호작용

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/복실라프레비르100mg +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
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
옴비타스비르25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일 1회, 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
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 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	1.4배 증가
	80 mg, 단회 투여	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.

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 단독투여 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 2.5mg 또는 5mg을 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.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

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

7. 과량투여시의 처치

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

8. 적용상의 주의

이 약이 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.

9. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도

지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다.

2) 약동학적 정보

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

(2) 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg과 이 약(로수바스타틴 2.5mg), 에제티미브 10mg을 병용 투여시의 생체이용률 비교를 위한 1상 임상시험 1건을 실시하였다(2x2 교차시험). 총 51명의 건강한 성인 남성에게 공복 시 단회 경구 투여하여 각각의 성분들에 대한 약동학적 동등성을 비교하였을 때, 각 성분의 C_{max}와 AUC_{last}의 로그변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 동등성 범위 (ln0.8~ln1.25)에 포함되어 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 투여시와 이 약(로수바스타틴 2.5mg)과 에제티미브 10mg 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

3) 임상시험 정보

원발성 고콜레스테롤혈증 환자 275명을 대상으로 8주 동안 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 투여군(N=68), 이 약(로수바스타틴 2.5mg) 투여군(N=67), 에제티미브 10mg 투여군(N=70), 로수바스타틴 5mg 투여군(N=70, 참고 대조군)의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험이 수행되었다.

일차 유효성 평가에서 이 약(로수바스타틴 2.5mg) 투여군에서 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(%)은 에제티미브 10mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 투여군은 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)이 이 약(로수바스타틴 2.5mg) 및 에제티미브 10mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다.

[기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)]

LDL-C(mg/dL)	E10+R2.5 (N=68)	R2.5 (N=67)	E10 (N=70)
%(Week8-baseline)			
Mean(std)	-45.67(18.61)	-32.58(15.08)	-16.72(14.70)
Median	-50.77	-32.06	-18.00
Min, Max	-76.32, 13.27	-62.71, 13.41	-55.13, 18.18
ANCOVA Result[a)]			
LS Mean(SE)		-31.47(1.80)	-16.16(1.74)
LS Mean difference(SE)		-15.31(2.41)	-
95% C.I for LS Mean difference		(-20.07,-10.55)	-

p-value		<0.0001	-
Wilcoxon Rank Sum Result[b)]			
Difference of Median	-18.71	-	
95% Confidence Limit	(-20.42,-10.11)	-	
p-value	<0.0001	-	
ANCOVA Result[c)]			
LS Mean(SE)	-45.79(1.92)		-16.74(1.90)
LS Mean difference(SE)	-29.05(2.61)		-
95% C.I for LS Mean difference	(-34.21,-23.90)		-
p-value	<0.0001		-
Treatment: R=Rosuvastatin, E=Ezetimibe			
Compared with a) E10; b) R2.5; c) E10			

4) 독성시험정보

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.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법·용량의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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 및 행정사항]

- 국내 기허가된 로수바스타틴 단일제(크레스토정 5, 10, 20mg) 또는 로수바스타틴/에제티미브 복합제(로수젯정 5/10, 10/10, 20/20mg)를 근거로 로수바스타틴 2.5mg 함유 저함량 제제를 개발하고자 함

- 국내 기허가된 로수바스타틴 단일제 또는 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 근거로 추가적인 독성시험 및 약리작용에 관한 시험은 요구되지 않을 것으로 사료됨

- 임상시험성적에 관한 자료

- 로수바스타틴 2.5mg에 대한 생체이용률 자료 : 로수바스타틴 2.5mg의 생체이용률자료는 로수바스타틴 10mg 고함량제제와 비교용출시험자료로 갈음함
  ※ 비교용출시험자료 : 약효동등성과 검토회신(적합)

- 제3상 임상시험 : 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 로수바스타틴 2.5mg 투여군 및 에제티미브 10mg 투여군의 일차평가변수인 기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율(%)(LS Mean)(FAS 분석군)은 -31.47%, -16.16%였으며, 로수바스타틴 2.5mg 투여군이 에제티미브 10mg 투여군 대비 우월성을 입증하였음(군간 차이는 -15.31%[95% CI -20.07, -10.55], p<0.0001). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

이 항목에서는 다음을 포함한다.

- 제품명 : 수바스트정(로수바스타틴) 2.5mg
- 약리작용 기전(신청 사용상의 주의사항 참조) :
  - 로수바스타틴 : HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다.
  - 에제티미브 : 소장 융모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제한다.
- 신청 효능효과

제품명	수바스트정 2.5mg
주성분	로수바스타틴칼슘 2.6 (로수바스타틴으로서 2.5mg)
효능효과	원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형), 혼합형 고지혈증 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B) 및 비-고밀도지단백 콜레스테롤 (non-HDL-C)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제

1.2. 기원 및 개발경위

<수바스트정 2.5mg>

- 국내 이상지질혈증 치료지침에서 한국인을 포함하는 아시아인에서는 서양인에 비해 동일한 용량의 스타틴을 투여하더라도 LDL-C 강하 효과가 더 우수하여, 서양인에 비해 더 적은 용량으로 LDL-C 목표에 도달할 수 있음이 기술되어 있다. 외국 치료지침, 특히 미국 치료지침에서 제시된 스타틴 용량 보다 적은 용량으로 치료를 시작할 수 있으며, 치료 목표치에 도달하지 못하면 추가로 용량을 증량할 수 있다고 권고하고 있다(I, A).
- 실제로 아시아 국가인 일본에서는 국내에서 허가된 로수바스타틴보다 용량이 낮은 로수바스타틴 2.5mg을 개발하여 허가, 시판되고 있다. 해당 단일제 개발 시 수행한 임상시험 결과를 보면, 고콜레스테롤 혈증 환자에 로수바스타틴 2.5~20mg을 6주간 반복 투여하였을 때 평균 변화율은 2.5mg에서 -45%, 5mg에서 -52.5%, 10mg -49.6%, 20mg -58.3%로 나타났다(크레스토정 2.5mg PMDA 허가자료). 그 밖에 유럽에서 142명의 고콜레스테롤혈증 환자에게 placebo 대비 로수바스타틴 1, 2.5, 5, 10, 20, 40mg을 6주간 투여한 임상에서는 모든 용량에서 placebo 대비 LDL-C 수치의 유의한 감소를 보였으며 특히 2.5mg은 -41%의 LDL-C 감소율로 placebo 대비 유효성을 입증 하였다(Anders G. O et al, Am J Cardiol, 2001).
- 상기 내용을 토대로 당사는 이상지질혈증 치료제로서 기존 대비 statin의 용량을 낮춘

‘수바스트정 2.5밀리그램(Rosuvastatin 2.5mg)’을 개발하였다. 신청 품목인 수바스트정 2.5mg은 유효성 측면에서 기 허가된 이상지질혈증 치료제(에제티미브 10mg) 보다 우월한 LDL-C 강하효과를 나타낼 것으로 기대되며, 동시에 원발성 고콜레스테롤혈증 환자와 임상의에게 로수바스타틴에 대한 다양한 용량 선택을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

1.3. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 허가사항 참조

1.4. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인현황

연번	단계	임상시험	승인일
1	1상	건강한 성인에서 HCP1903의 약동학적 특성 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여 교차 임상시험	2020-09-04
2	3상	원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 HGP1910 및 HCP1903의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측 눈가림, 다기관, 제3상 임상시험	2020-03-30

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

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

•2021.04.09. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림

•2021.05.20. 허가 임상시험 평가보고 ※고위험 임상시험에 미해당

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

• 임상시험성적에 관한 자료 : 총 2건(제3상 1건)

- 비교용출시험자료 1건 제출

단계	시험번호	시험목적	시험디자인	시험약 용량	시험대 상자	투여 기간
3상	HM-ROZE-302	원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 HGP1901의 기저치 대비 투여 8주 후 LDL-C의 변화율(%)이 HGP1909 보다 우월함을 입증한다. 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 HCP1903의 기저치 대비 투여 8주 후 LDL-C의 변화율(%)이 HGP1910 및 HGP1909 단독투여에 비해 우월함을 입증한다.	무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제3상	TLC(최소 4주) 치료기간(8주) -시험군(R2.5): 로수바스타틴2.5mg 1정+위약 3정, 총 4정, 1일 1회 -시험군II(R2.5+E10) 로수젯정 10/2.5mg 1정+위약 3정, 총 4정, 1일 1회 -대조군(E10): 에제티미브 10mg 1정+위약 3정, 총 4정, 1일 1회 -참고 대조군(R5): 로수바스타틴 5mg1정 +위약 3정 총 4정, 1일 1회	원발성 고콜레스 테롤혈증 환자 279명	8주
HCP1903 10/2.5mg : 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg(로수젯정 10/2.5mg) HGP1910 2.5mg : 로수바스타틴 2.5mg(수바스트정 2.5mg) HGP1909 10mg : 에제티미브 10mg(이지트롤정 10mg)						

(업체의 요청에 따라 세부내용 비공개)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

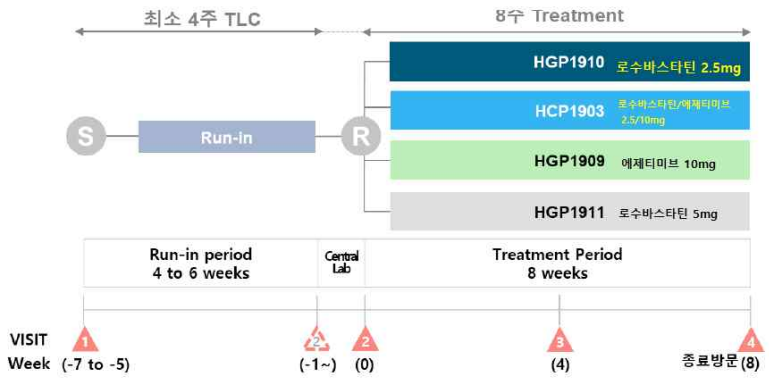
6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 제3상 임상시험 1건 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[HM-ROZE-302] 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 HGP1910 및 HCP1903 의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측 눈가림, 다기관, 제3상 임상시험 (2020.05.29.-2020.12.02.)

- 임상시험 책임연구자 : 서울아산병원 심장내과 이철환 교수
- 임상시험 일차목적 :
  1) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 HGP1910(로수바스타틴 2.5mg)의 기저치 대비 투여 8주 후 LDL-C의 변화율이 HGP1909(에제티미브 10mg) 보다 우월함을 입증하고자 하였음
  2) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 HCP1903(로수바스타틴/에제티미브 2.5/10mg)의 기저치 대비 투여 8주 후 LDL-C의 변화율이 HGP1910(로수바스타틴 2.5mg) 및 HGP1909(에제티미브 10mg) 단독투여에 비해 우월함을 입증하고자 하였음
- 임상설계 : 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에게 HGP1910(로수바스타틴 2.5mg) 및 HCP1903 (로수바스타틴/에제티미브 2.5/10mg)의 지질개선 효과 및 안전성을 평가하기 위하여 양측 눈가림, 다기관, 제3상 임상시험임



- 주요 선정기준 :
  Visit 1 시점에서

1) 만 19 세 이상의 성인
2) 임상시험의 참여에 자발적으로 서면 동의한 자
3) Visit 1 에서 공 복 혈청 내 지질을 측정하였을 때
① LDL C ≤ 250mg/dL
② Triglyceride < 500 mg/dL

Visit 2 시점에서

4) 최소 4주 이상의 실시 후, Pre Visit 2시점에서 공복 혈청 내 지질을 측정하였을 때, 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따라 분류한 다음의 조건을 만족하는 환자

Risk category		LDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)
저위험군	10 year risk* <1%	116 - 250	< 500
중등도위험군	1% ≤10 year risk <5%	100 - 250	
고위험군	5% ≤10 year risk <10% 또는 고위험인자† 보유	70 - 190	
초고위험군	10% ≤10 year risk 또는 초고위험인자‡ 보유	55 - 190	

*2019 ESC/EAS 진료지침 기준

†고위험인자
- **매우 심한 1개의 위험인자를 지닌 경우**
  예시: Total cholesterol > 310 mg/dL 또는 LDL-C > 190 mg/dL 또는 BP ≥180/110mmHg
- **주요 위험인자§를 지니지 않은 가족성 고지혈증**
- **장기의 손상이 없는 당뇨병**
  발병기간이 10년 이상인 경우 또는 주요 위험인자§ 동반
- **중등증 이상의 만성 신장질환**(eGFR 30-59mL/min/1.73m2)

‡초고위험인자
- **임상적(clinical) 또는 검사상으로 확인된 죽상경화성 심혈관계질환(ASCVD) 병력**
- **당뇨병:** 미세알부민뇨, 망막병증, 신경병증과 같은 말초장기손상이 있거나 3개 이상의 주요 위험인자§ 동반
- **중증 이상의 만성 신장질환**(eGFR <30mL/min/1.73m2)
- **주요 위험인자§를 지닌 가족성 고지혈증**

§주요 위험인자: 흡연, 고혈압, 이상지질혈증 등

- 임상시험용의약품 투여방법 : 8주 동안 1일 1회(4정) 식사와 관계없이 가능한 일정시간(오전)에 경구 투여 하였음

- 시험군I(로수바스타틴2.5mg) :
  HGP1910(로수바스타틴2.5mg)+HGP1909 위약+HGP1909 위약+HGP1911 위약
- 시험군II(로수바스타틴/에제티미브 2.5/10mg) :
  HGP1910 위약+HCP1903(로수바스타틴/에제티미브 2.5/10mg)+HGP1909 위약+HGP1911 위약
- 대조군(에제티미브 10mg) :
  HGP1910 위약+HGP1903 위약+HGP1909(에제티미브 10mg)+HGP1911 위약

- 참조대조군(로수바스타틴 5mg) :
  +HGP1910 위약+HGP1903 위약+HGP1909 위약+HGP1911(로수바스타틴 5mg)

- 일차 유효성 평가변수 :
  1) 기저치 대비 치료 8주 후 평균 LDL-C 변화율

- 이차 유효성 평가변수 :
  - 기저치 대비 치료 4주 후 평균 LDL-C 의 변화율
  - 기저치 대비 치료 4주, 8주 후 평균 TC, HDL-C, TG, non-HDL-C, apo A1, apo B, Lipoprotein(a) 의 변화율
  - 치료 4주, 8주 후 기저 심혈관 위험도에 따른 LDL-C 치료 목표* 도달률

- 시험대상자 수 : 총 240명
  로수바스타틴 2.5mg 투여시 LDL-C 평균변화율이 에제티미브 10mg 보다 통계적으로 우월함을 입증하고, 복합제인 로수바스타틴/에제티미브 2.5/10mg의 LDL-C 평균변화율이 로수바스타틴 2.5mg 및 에제티미브 10mg 보다 통계적으로 우월함을 입증하고자 함
  - Gatekeeping 방법을 이용하여 2단계 통계적 검정 실시 예정. 먼저 Step1에서 우월성이 입증되면 Step 2를 진행하여 우월성 검정을 실시하기로 함
  - 최종적으로 Step 1, 2 가설을 모두 입증하기 위하여 통합 검정력 94%, 군당 60명, 전체 240명 대상자 등록하고자 하였음
- 참여 대상자 수
  - 무작위배정된 대상자 수 : 279명
  - 완료한 대상자 수 : 272명
  - 중도탈락한 대상자 수 : 7명
- 분석군 :
  - FAS 분석군: 275명
  - PPS 분석군 : 267명

- 일차 유효성 평가변수 :

Step 1) R2.5 투여군의 E10 투여군 대비 LDL-C 평균 변화율 (%) 우월성 검정

  - FAS에서 R2.5 투여군과 E10 투여군의 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(Mean± std) 은 각각 -32.58±18.61%, -16.72±14.70% 이었음. 군간 비교를 위한 공분산 분석결과로 추정된 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean SE)은 각각 -31.47±1.80%, -16.16±1.74이었으며, 두 군간 차이는 -15.31±2.41로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음($p<0.0001$)
  - pps 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음

Step 2) R2.5+E10 투여군의 R2.5 및 E10 투여군 대비 LDL-C 평균 변화율(%) 우월성 검정

- FAS에서 R2.5+E10 투여군과 R2.5 투여군의 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(Mean±std)은 각각 -45.67±18.61%, -32.58±15.08% 이었음. 군간 비교를 위한 각 투여군의 LDL-C 변화율(Median)은 각각 -50.77%, -32.06% 이었으며, 두 군간 차이는 -18.71% 로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음($p<0.0001$)
- FAS에서 R2.5+E10 투여군과 E10 투여군의 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(Mean±std)은 각각 -45.67±18.61%, -16.72±14.70% 이었음. 군간 비교를 위한 공분산 분석 결과로 추정된 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 각각 -45.79±1.92%, -16.74±1.90 이었으며, 두 군간 차이는 -29.05±2.61%로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음 ($p<0.0001$)
- pps 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음 [(업체의 요청에 따라 Table 비공개)]

- 안전성 평가결과 : TEAEs 발현율은 10.04%(28명/279명, 33건)이었으며, 투여군 별로는 R2.5+E10 투여군 11.43%(8/70명, 9건), R2.5 투여군 8.82%(6/68명, 6건), E10 투여군 4.29%(3/70명, 5건), R5 투여군 15.49%(11/71명, 13건)이었음.

- 약물이상반응은 2.51%(7/279명, 10건)이었으며, 투여군 별로는 R2.5+E10 투여군 2.86%(2/70명, 2건), R2.5 투여군 2.94%(2/68명, 2건), E10 투여군 1.43%(1/70명, 2건), R5 투여군 2.82%(2/71명, 4건)이었음.
- 중대한 이상반응 발생하지 않았음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 로수바스타틴 2.5mg 투여군 및 에제티미브 10mg 투여군의 일차평가변수인 기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율(%)(LS Mean)(FAS 분석군)은 -31.47%, -16.16%였으며, 로수바스타틴 2.5mg 투여군이 에제티미브 10mg 투여군 대비 우월성을 입증하였음(군간 차이는 -15.31%[95% CI -20.07, -10.55], $p<0.0001$). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음
- 동 임상시험의 로수바스타틴/에제티미브 2.5/10mg 투여군은 각 단일제 대비 일차평가변수인 기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율(%)에 대하여 우월성을 입증하였음(표 참조).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- TEAEs 발현율은 10.04%(28명/279명, 33건)이었으며, 모두 경증 또는 중증증이었으며(경증 7.53%(21/279명, 26건), 중등증 2.51%(7/279명, 7건)), 중증이나 중대한 이상사례 보고되지 않았음
- 약물이상반응은 2.51%(7/279명, 10건)이었으며, 중대한 이상반응 발생하지 않았음.
- 이 외 실험실적 검사, 신체검사, 활력징후, 심전도 검사, 호르몬 검사를 비롯한 안전성 평가 전반에서 임상적으로 유의할만한 결과는 관찰되지 않았음

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 로수바스타틴 2.5mg에 대한 생체이용률 자료 : 로수바스타틴 2.5mg의 생체이용률자료는 로수바스타틴 10mg 고함량제제와 비교용출시험자료로 갈음함
- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 로수바스타틴 2.5mg 투여군 및 에제티미브 10mg 투여군의 일차평가변수인 기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율(%)(LS Mean)(FAS 분석군)은 -31.47%, -16.16%였으며, 로수바스타틴 2.5mg 투여군이 에제티미브 10mg 투여군 대비 우월성을 입증하였음(군간 차이는 -15.31%[95% CI -20.07, -10.55], p<0.0001). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음
  - 동 임상시험의 로수바스타틴/에제티미브 2.5/10mg 투여군은 각 단일제 대비 일차평가변수인 기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율(%)에 대하여 우월성을 입증하였음. 각 PP 분석군에서도 유사한 경향을 보였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

○ 해당사항 없음