[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-06-07	접수번호	20210137221
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		현대약품(주)		
제 품 명		에제페노정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에제티미브(DMF : 수5217-1-ND) 페노피브레이트(DMF : 20190222-209-J-91)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		정제, 1정당 에제티미브10mg, 페노피브레이트160mg		
신청 사항	효능효과	이 약은 두 약물(페노피브레이트와 에제티미브)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. 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 보조제로서, 이 약을 투여한다.		
	용법용량	성인 : 이 약은 1일 1회 1정을 식후 즉시 복용한다. 이 약은 반드시 식이요법과 병행하여 투여한다. 이 약 성분 중 페노피브레이트는 빈 속에 흡수가 덜 될 수 있으므로 반드시 식후 즉시 투여한다. ○ 간장애 환자에는 투여하지 않는다. ○ 신장애 환자는 중등도 ~ 중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌치 2.5 mg/dL 이상)의 경우 이 약을 투여하지 않는다. ○ 고령자는 신기능이 감소되지 않은 경우 일반적으로 용량 감량이 필요하지 않다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.10.14		
	효능·효과	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 보조제로서, 이 약을 투여한다.		
	용법·용량	성인 : 이 약은 1일 1회 1정을 식후 즉시 복용한다. 이 약은 반드시 식이요법과 병행하여 투여한다. 이 약 성분 중 페노피		

		브레이트는 빈속에 흡수가 덜 될 수 있으므로 반드시 식후 즉시 투여한다. ○ 간장애환자에는 투여하지 않는다. ○ 신장애환자는 중등도~중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌치 2.5 mg/dL 이상)의 경우 이 약을 투여하지 않는다. ○ 고령자는 신기능이 감소되지 않은 경우 일반적으로 용량 감량이 필요하지 않다. 에제티미브와 페노피브레이트을 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월		
	허가조건	-		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김성란주무관, 문성은사무관, 이수정과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김송이주무관, 승호선 연구관, 김호정과장 (기시) 권혁진심사관, 이경신 연구관, 손경훈과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 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

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 보조제로서, 이 약을 투여한다.

○ 용법·용량

성인 : 이 약은 1일 1회 1정을 식후 즉시 복용한다.

이 약은 반드시 식이요법과 병행하여 투여한다. 이 약 성분 중 페노피브레이트는 빈속에 흡수가 덜 될 수 있으므로 반드시 식후 즉시 투여한다.

○ 간장애환자에는 투여하지 않는다.

○ 신장애환자는 중등도~중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌치 2.5 mg/dL 이상)의 경우 이 약을 투여하지 않는다.

○ 고령자는 신기능이 감소되지 않은 경우 일반적으로 용량 감량이 필요하지 않다.

에제티미브와 페노피브레이트을 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

붙임 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 에제티미브(DMF : 수5217-1-ND)

제조원 : Ind-Swift Laboratories Limited

소재지 : Village Bhagwanpur, Barwala Road, Derabassi, District S.A.S Nager (Mohali), Punjab, India

○ 페노피브레이트(DMF : 20190222-209-J-91)

제조원 : Alembic Pharmaceuticals Limited(API Unit-1)

소재지 : AT-Panelav, Tal-Halol, City : Panelav, Dist : Panchmahal, Gujarat State, India

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)

○ 2018-08-17 안전성·유효성 심사 제출자료의 적합성(접수번호 20180202380)

○ 2020-04-17 식후 투여 임상1상(생체이용률)(접수번호 20200085316)

○ 2020-10-30 기준 및 시험방법 설정의 타당성(접수번호 20200236664)

○ 2021-02-08 허가사항 검토(효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항)(접수번호 20210033397)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘21.6.7			GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료의약품 사용
보완요청 일자		‘21.8.6	‘21.8.6	-	
보완접수 일자		‘21.9.7	‘21.9.7	-	
최종처리 일자	‘21.10.14			-	

[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 약 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 활성 간질환 환자 혹은 설명되지 않는 혈청 아미노전이효소 수치 증가가 지속되는 환자에게는 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하지 않는다.
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(6. 임부 또는 수유부에 대한 투여 참조)
4) 간장애환자
5) 중등도~중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌치 2.5 mg/dL 이상)(횡문근융해증이 나타날 수 있다.)
6) 담낭질환 환자(선재성 담낭 질환 환자 포함)
7) 피브레이트 또는 케토프로펜으로 치료하는 동안 광알레르기 또는 광독성을 경험한 환자
8) 소아
9) 담관간경화증 환자
10) 췌장염 환자(중증 고중성지질형증으로 인한 급성 췌장염 제외)
11) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), lapp(유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galatose-malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 경증 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(혈청 크레아티닌치 1.5mg/dL 이상 2.5mg/dL 미만)(횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 투여량을 감량 또는 투여간격을 연장하여 사용한다.)
2) 간기능조사에 이상이 있는 환자 또는 그 병력이 있는 환자(간기능 검사값의 이상변동이 나타날 수 있다.)
3) 저알부민혈증(신증후군) 환자
4) 담석의 병력이 있는 환자(담석형성이 보고되었다.)
5) 혈액응고저지제를 투여중인 환자
6) HMG-CoA 환원효소저해제(예, 프라바스타틴, 심바스타틴 등)를 투여중인 환자

7) 고령자

3. 이상반응

이 약은 각 단일제인 에제티미브 및 페노피브레이트의 이상반응을 포함한다.

○ 에제티미브

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험(에제티미브 단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 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 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표1>에 나타내었다.

<표1>

인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약(%) n=795	에제티미브10mg(%) 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

*<표2>에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표2 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

(1) 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 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. (4. 일반적주의, 2) 간 효소 참조)

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 2>에 나타내었다.

<표2>

에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약(%) N=259	에제티미브10mg N=262	스타틴약물**(%) N=936	에제티미브 +스타틴계 약물(%) N=925
전신				
흉통	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
상기도감염	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 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 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)와 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생율은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)이였다(5. 상호작용 참조). 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) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해(4. 일반적 주의, 4) 골격근 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 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.

약물(에제티미브)과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT상승 및 AST상승이 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, 홍조
- 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, 혈중 크레아틴포스포키나제(CPK) 증가, 간기능검사이상

○ 페노피브레이트

1) 간담도계 : 때때로 혈청 아미노전달효소치 상승, 드물게 간종대, 매우 드물게 담즙울체성 간염, 담석이 나타날 수 있다.

2) 피부 : 자주 발진, 가려움증 또는 광민감반응 : 태양광 또는 인공 UV광선 노출로 피부 일부분에 홍반, 소포형성 또는 피부결절을 동반한 피부 광민감반응이 나타날 수 있으며, 드물게 탈모가 나타날 수 있다.

3) 신경계 : 무력감, 고체온, 자주 어지럼, 두통, 드물게 말초신경병증이 나타날 수 있다.
4) 혈관계 : 때때로 혈전색전증(폐색전증, 심부정맥혈전증)이 나타날 수 있다
5) 근골격계 : 때때로 크레아틴키나아제(CK) 상승(정상치의 5배 이상), 근육통, 근경련이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 휴약한다. 또한 매우 드물게 관절통, 과량투여시 횡문근융해증이 나타날 수 있다. 특히 신기능장애 환자는 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의한다.
6) 과민반응 : 두드러기, 광과민성 습진 등의 광독성, 광민감반응이 나타날 수 있다.
7) 소화기계 : 자주 위장관 장애(복통, 구역, 구토, 설사 및 복부팽만감), 때때로 췌장염이 나타날 수 있다.
8) 호흡기계 : 매우 드물게 간질폐이상이 나타날 수 있다.
9) 혈액 : 드물게 헤모글로빈 감소, 백혈구 감소, 매우 드물게 호산구증가증이 나타날 수 있다.
10) 신장 : 드물게 혈청 크레아티닌 및 요소의 상승이 나타날 수 있다.
11) 기타 : 호산구성 폐렴, 심실성 부정맥, 자주 피로, 드물게 성기능장애, 매우 드물게 체중 증가가 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

이 약은 각 단일제인 에제티미브 및 페노피브레이트의 일반적 주의를 포함한다.
○ 에제티미브
1) 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.
이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 증가시키는 약물 및 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid 및 corticosteroid])을 배제해야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 트리글리세라이드(TG) 측정을 위한 지질검사를 실시해야

한다. 트리글리세라이드(TG) 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질측정을 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL) 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

2) 에제티미브를 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여할 때에는, 해당 병용투여 약물의 제품설명서에 따라야 한다.

3) 임상시험에서 에제티미브는 페노피브레이트 1일 1회 160mg 또는 200mg과 병용투여하였다. 그 외의 페노피브레이트 용량과의 병용투여는 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.

4) 간 효소

에제티미브를 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상) 발현율이 에제티미브 투여(0.5%)군과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었다.

에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 아미노전이효소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 쓸개즙정체와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다.

에제티미브/심바스타틴 제제의 다국가 유효성 시험인 IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1일 1회 투여군(n=9,067) 또는 심바스타틴 40 mg 1일 1회 투여군(n=9,077)으로 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 에제티미브/심바스타틴 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군의 2.3%에서 관찰되었다.

만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 혈청 아미노전달효소의 지속적인 상승(>3×ULN)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.7%, 위약군에서 0.6%이었다.

에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할 때에는, 투여 시작시에 간기능검사를 실시하고 이후 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제의 권장사항에 따라 추가적인 간기능검사를 실시해야 한다.

5) 골격근

임상시험에서 에제티미브와 관련된 근육병증 또는 횡문근융해가 비교군(위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 과도하게 보고되지는 않았다. 그러나, 근육병증/횡문근융해는 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 지질저하제의 이상반응으로 알려져 있다. 임상시험에서의 크레아틴포스포키나제치 상승(정상상한치[ULN]의 10배 이상)의 발현율은 에제티미브 단독투여군 0.2% 대 위약군 0.1%, 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제 병용투여군 0.1% 대 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군 0.4%였다.

IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1일 1회 투여군(n=9067) 또는 심바스타틴 40 mg 1일 1회 투여군(n=9077)으로 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께, 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 횡문근융해는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 횡문근융해는 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하지 않으면서 크레아틴키나아제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다.

만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 추적기간(중앙값 4.9년) 동안 근육병증(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 10배이며, 불명확한 근무력증이나 근육통으로 정의됨)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1% 이었으며, 횡문근융해(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 40배인 근육병증으로 정의됨)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.09%, 위약군에서 0.02% 이었다.

에제티미브는 시판 후 근육병증과 횡문근융해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브의 투여전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)을 복용하고 있었다. 에제티미브의 단독 투여 및 횡문근융해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 횡문근융해는 매우 드물게 보고되었다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

○ 페노피브레이트

1) 신장애 환자에서는 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 투여 받은 환자의 신기능을 검사하여 투여여부를 결정하고 혈청 크레아티닌치에 따라 감량 또는 투여간격 연장 등 적절한 처치를 한다.

2) 투여전에 충분한 검사를 실시하고 고지혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.

3) 투여전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심질환에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려한다.

4) 투여중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고(3개월 정도 투여하여도) 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.

5) 간기능 : 페노피브레이트 1일 96 ~ 145 mg 투여 용량이 혈청 아미노전달효소(AST 또는 ALT) 상승과 연관이 있었다. 10개 위약대조-통제 임상시험의 통합분석에서 정상범위 상한값의 3배 초과 증가가 페노피브레이트 복용군에서는 5.3 %, 위약군에서 1.1 %가 나타났다.

아미노전달효소 시험을 치료 중단 후 또는 지속치료 동안 이후에 수행하였을 때, 일반적으로 정상범위로 되돌아 왔다. 페노피브레이트 치료와 연관된 아미노전달효소 증가 발생률은 용량과 연관이 있어 보였다. 8주-용량-범위 시험에서, 페노피브레이트를 1일 96 ~ 145 mg 용량을 투여받은 환자에서 정상범위 상한값의 최소 3배의 ALT 또는 AST 상승 발병률은 13 %였고, 위약군 또는 페노피브레이트 1일 45 mg 이하를 투여한 환자에서의 발병률은 0 %였다. 페노피브레이트 치료와 연관된 간세포간염, 만성활성간염 및 담즙정체간염이 페노피브레이트 투여 수주~수년 후 보고되었다. 극도의 드문 사례에서 만성활성간염과 연관된 간경화증이 보고되었다.

AST, ALT, γ-GTP, LDH, ALP의 상승, 황달 및 간염이 나타날 수 있으므로 간기능검사는 투여 시작 3개월까지 매월, 그 후 3개월마다 시행한다. 이상이 인정되는 경우 감량 또는 중지하는 등 적절한 처치를 하고 동시에 최소한 1개월 이내에 간기능검사를 실시해야 한다.
한편, AST 또는 ALT가 계속해서 정상상한의 2.5배 또는 100 IU를 초과하였을 경우 투여를 중지한다.
6) 담석증 : 담석증을 초래할 수 있는 클로피브레이트 및 겜피브로질과 같이, 페노피브레이트는 담즙으로 콜레스테롤 배출을 증가시킬 수 있다. 담석증이 의심되는 경우, 담낭조사를 적용해야 한다. 담석이 발견되는 경우 페노피브레이트 치료는 중단되어야 한다.
7) 췌장염 : 페노피브레이트, 겜피브로질 및 클로피브레이트를 복용하는 환자에서 췌장염이 보고되었다. 이러한 발생은 직접 약물효과 또는 총담관 폐색을 동반하는 담석이나 침착물 형성을 매개하는 2차 현상으로 인한 중증 고트리글리세라이드혈증 환자에는 페노피브레이트의 효능 실패로 볼 수 있다.
8) 과민반응 : 드물게 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)과 독성표피괴사용해(리엘증후군)의 간헐적 보고를 포함하여 입원이 요구되고 스테로이드 치료가 필요한 피부발진을 포함한 급성 과민반응이 페노피브레이트 치료동안 매우 드물게 나타났다. 통제 임상시험에서 두드러기는 페노피브레이트 1.1 %, 위약군 0 %, 발진은 페노피브레이트 1.4 %, 위약군 0.8 %로 나타났다.
급성과민증 : 아나필락시스 및 혈관부종이 페노피브레이트 국외 시판후 조사에서 보고되었다. 일부 사례에서, 과민반응이 생명을 위협하였으며 응급치료를 요하였다. 환자에게 급성 과민반응의 증상이나 증후가 나타날 경우 즉각 진찰을 받고 이 약의 투여를 중지한다.
지연성 과민증 : 페노피브레이트 투여 후 수일-수주 후 DRESS 증후군을 포함한 중증 피부부작용(SCAR)이 국외 시판후 조사에서 보고되었다. DRESS 사례는 피부반응(예. 탈락 피부염) 및 호산구증가증, 발열, 전신성 장기 침범(systemic organ involvement)(신장, 간, 호흡기)의 조합과 관련되었다. SCAR이 의심될 경우 페노피브레이트는 투여를 중단하여야 하며 적절한 치료가 고려되어야 한다.
9) 혈액학적 변화 : 페노피브레이트 치료를 시작한 환자에서 경도~중등도 헤모글로빈, 헤마토크리트 및 백혈구의 감소가 관찰되었다. 그러나 이러한 레벨은 장기간 투여 동안 안정화 된다. 매우 드물게 혈소판감소증과 무과립구증이 시판후 조사에서 보고되었다. 최초 페노피브레이트 투여 12개월 동안 정기적 혈구계산이 권장된다.

10) 골격근 : 이 약을 포함한 피브레이트 단독 사용은 근병증이 나타날 수 있다. 일반적으로 신장애 환자에서 피브레이트계 약물의 치료는 드물게 횡문근융해증이 나타날 수 있다. 광범위 근육통, 근육압통 또는 허약 그리고/또는 크레아틴키나아제(CK) 레벨의 현저한 상승이 있는 환자에서 근병증을 고려해야 한다. 환자에게 특히 권태감 또는 열을 동반하여 상세불명의 근육통, 압통 또는 허약이 있는 경우 즉시 의사에게 보고하도록 권장해야 한다. 이러한 증상이 나타난 환자는 크레아틴키나아제(CK) 레벨을 평가해야 하고 현저한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 증가가 나타나거나 근병증으로 진단된 경우 페노피브레이트 치료를 중단해야 한다.
11) 정맥혈전색전성 질환 : FIELD 임상시험에서, 폐색전(PE) 및 심부정맥혈전증(DVT)이 위약군보다 페노피브레이트 치료군에서 높은 발생률로 관찰되었다.
12) 혈청 크레아티닌 : 혈청 크레아티닌 상승이 보고되었다. 이러한 상승은 페노피브레이트 치료 중단 후 기저치로 돌아간다. 이러한 관찰의 임상적 중요성은 확인되지 않았다.

5. 상호작용

이 약으로 다른 약물과 상호작용연구는 수행되지 않았다. 이 약은 에제티미브과 페노피브레이트 복합제로 각 단일제의 상호작용항을 참고한다.
○ 에제티미브
1) 콜레스티라민: 에제티미브와 콜레스티라민을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다.
2) 피브레이트계 약물: 한 임상시험연구에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성 유효성을 평가하였다 (3. 이상반응참조). 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.

・겜피브로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겜피브로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

・페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다(3. 이상반응 참조). 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, 로수바스타틴을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브를 병용투여시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상의 신장기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 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 ㎡) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 피험자를 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 플루인디온을 병용투여시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 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 에제티미브를 와파린 또는 플루인디온과 병용 투여한 환자들에게서 프로트롬빈시간이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

○ 페노피브레이트

1) 약동학적 상호작용 부재하에서 피브린산 유도체와 HMG-CoA 환원효소저해제와의 병용 사용은 횡문근융해증, 현저하게 상승된 크레아틴키나아제(CK) 레벨 및 급성 신부전의 높은 원인이 되는 미오글로빈뇨를 갖는 수많은 사례가 보고되었으므로 HMG-CoA 환원효소저해제(로바스타틴 등)와 병용투여시 횡문근융해증의 가능성이 증가할 수 있으므로 주의하고 가능하면 병용투여를 피하는 것이 바람직하다.
2) 경구 혈액응고저지제와 병용 : 쿠마린-형 혈액응고저지제를 증강시켜 프로트롬빈시간/INR을 연장시키므로 페노피브레이트와 경구 혈액응고저지제를 병용하는 경우 주의를 해야 한다. 혈액응고저지제의 용량은 출혈 합병증을 방지하는데 요구되는 프로트롬빈시간/INR을 유지할 수 있도록 감량해야 한다. 프로트롬빈시간/INR이 안정화 될 때까지 빈번한 프로트롬빈시간/INR 측정이 권장된다.
3) 설포닐요소계 혈당강하제(예, 글리벤클라미드, 글리메피리드 등) : 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타났다는 보고가 있으며, 병용하는 경우 혈당치, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
4) 페노피브레이트는 요산배설작용이 있으므로 요산치료제와 병용투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다.
5) 경구용 피임약(에스트로겐제제) 은 혈중 지질농도를 증가시킬 수 있으므로 페노피브레이트와 병용투여하는 경우에는 의사와 상의한다.
6) 말레인산수소퍼헥실린, MAO억제제 등 간독성의 위험이 있는 약물과 병용투여하지 않는다.
7) 시클로스포린 : 시클로스포린은 크레아티닌청소율 감소와 혈청 크레아티닌을 증가시켜 신독성이 나타날 수 있고, 이 약물을 포함한 피브레이트 약물의 1차 배설 경로가 신장이므로 상호작용이 악화되는 위험성이 있다. 페노피브레이트와 면역억제제 및 다른 잠재적 신독성 약물과의 병용은 유익성과 위험성을 신중히 고려하여야 하며 최저 유효용량을 적용해야 한다.
면역억제요법 중인 장기이식 환자에서 페노피브레이트의 병용투여시 드물게 혈청 크레아티닌치 상승을 수반하는 가역적인 신기능 손상이 보고되어 있으므로 이러한 경우에는 신기능을 면밀히 관찰하고 실험실 검사결과 이상이 확인되면 투여를 중지한다.
8) 수지 : 담즙산 결합수지는 동시 투여한 다른 약물과 결합할 수 있으므로 흡수 방해를 피하기 위해 페노피브레이트를 담즙산 결합수지 복용 최소 1시간 전 또는 4 ~ 6시간 후에 복용해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임부 및 수유부에 투여해서는 안된다. 에제티미브와 페노피브레이트로 각 단일제 임부 및 수유부에 대한 투여항을 참고한다.

○ 에제티미브

1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다.

2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험용량(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 투여시 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 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제의 제품설명서를 참조한다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

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.

○ 페노피브레이트

1) 임신중(특히 임신 3개월 이후)에 투여시 태아에 축적되어 태아독성을 유발할 위험성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.

2) 모유중으로의 이행이 알려진 바 없으므로 수유중에는 투여를 피한다(랫트에서 유즙으로 이행되었다는 보고가 있다.).

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에게 투여하지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약으로 고령자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 에제티미브와 페노피브레이트로 각 단일제 고령자에 대한 투여항을 참고한다.

○ 에제티미브

임상시험에서 에제티미브를 투여받은 환자 중 65세 이상의 고령자는 948명(75세 이상의 고령자 206명 포함)이었다. 에제티미브의 유효성과 안전성은 고령 환자와 젊은 환자간에 유사하였으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다. (3. 이상반응 참조)

○ 페노피브레이트

1) 일반적으로 고령자는 간·신기능이 저하되어 있는 경우가 많고, 체중이 적은 경향이 있는 등 이상반응 발현이 쉬우므로 투여 시 주의하여 투여한다. 특히 신기능에 대해서는 투여 중 혈청크레아티닌치를 정기적으로 확인해야 한다.

2) 고령자에서 설포닐요소계 혈당강하제(글리벤클라미드 등)와의 병용에 의해 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타났다는 보고가 있으므로 주의한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 이 약은 에제티미브와 페노피브레이트로 각 단일제 과량투여시에 대한 처치항을 참고한다.

○ 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 고지혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때의 내약성은 일반적으로 우수하였다.

○ 페노피브레이트

과량 투여에 대한 사례는 보고되지 않았다. 알려진 해독제는 없다. 페노피브레이트의 과량 투여시의 증상은 불분명하다. 페노피브레이트는 단백결합률이 높으므로 혈액투석으로 제거되지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

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

11. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보
이 약(에제티미브/페노피브레이트)과 기 허가된 단일제 병용투여의 안전성과 약동학적 특성을 비교하기 위한 시험이 수행되었다. 총 56명의 건강한 성인에게 복합제 또는 기 허가된 각 단일제를 병용요법으로 식후 단회투여하였다. (2×2 교차시험) 혈중 Total ezetimibe, Fenofibric acid 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.
2) 독성시험 정보
○ 에제티미브
(1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.
(2) 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.

(3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

○ 페노피브레이트

(1) 설치류에 장기투여시 간종양의 발생이 보고되어 있다.

[붙임 1] 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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 기허가된 에제티미브의 허가사항(효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항)을 근거로 개발하고자 하는 에제티미브/페노피브레이트의 복합제임.
  - 비임상시험자료 : 국내 기허가된 에제티미브 단일제의 허가사항(효능효과 및 용법용량)에서 페노피브레이트와의 병용요법이 확립되어 있으므로 의약품등의 독성시험기준(식약처 고시) 제4조제2항에 따라 복합제 독성시험에 관한 자료를 면제할 수 있음
  - 임상시험성적에 관한 자료로 에제티미브 및 페노피브레이트 병용투여와 복합제 간 단회 식후 투여 시 생물학적동등성 디자인의 비교약동학시험자료를 제출하였으며, 두 군간 생체이용률이 통계학적으로 동등 범위내임이 확인됨.
  - 신청 허가사항은 사전검토 회신사항을 근거로 전반적으로 작성하였으나, 신청 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항 일부를 변경신청하였음. 효능효과 및 용법용량은 혼합형 이상지질혈증에 대하여 기허가된 에제티미브 단일제 및 제1상 임상시험결과 등을 근거로 복합제로 투여 인정가능하며, 사용상의 주의사항은 에제티미브 단일제 및 페노피브레이트 허가사항 등을 근거로 적절하게 기술하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 에제페노정(에제티미브/페노피브레이트)

1.2. 기원 및 개발경위

- 이상지질혈증의 궁극적인 치료를 위해서는 적절한 식사요법, 운동요법, 금연 등의 치료적 생활습관의 개선을 병행하는 것이 중요하다. 약물치료를 어떤 환자에게 적용할 것인지 어떤 약제를 선택하여 무엇을 목표로 치료하고 추적검사는 언제 어떻게 시행할 것인가에 대하여 구체적으로 접근할 필요가 있다.
- 이상지질혈증의 치료제 중 하나인 페노피브레이트는 피브린산 유도체로 peroxisome proliferator activated receptor α agonist 로서 콜레스테롤 농도를 저하시키는 약제로 개발되었으며 고밀도지단백 콜레스테롤을 증가시키고 중성지방을 낮추는 효과가 뛰어나다. 또한 피브리산 유도체의 부작용은 비교적 적은 편이지만, 간독성, 근병증, 담석, 정맥혈전의 빈도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 페노피브레이트는 다양한 지질대사이상을 가진 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구들에서 심혈관계 질환을 예방하지는 못하지만, 중성지방이 높거나 중성지방이 높으면서 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서 심장병 예방 효과가 있었다.
- 에제티미브는 새로운 기전의 이상지질혈증 치료제로서 소장에서 콜레스테롤의 흡수를 선택적으로 억제하는 약물이다. 에제티미브는 소장 융모에서 음식물이나 담즙내에 존재하는 콜레스테롤의 흡수에 작용하는 NPC1L1의 단백질을 조절하여 콜레스테롤 흡수를 억제한다. 에제티미브는 장-간 순환을 거쳐 오랜 시간 동안 약물이 작용할 수 있는 긴 반감기를 가지므로 하루 중 1일 1회의 복용으로 효과를 기대할 수 있는 고지혈증 치료제이다.
- 두 약물의 병용요법은 복합적인 원인에 기인하는 다양한 고지혈증 환자들에게 시너지효과를 기대할 수 있을 뿐 아니라, 기존 치료제에 한계를 만난 환자들에게 새로운 대체 방안이 될 수 있을 것이다. 이를 근거로 현대약품㈜에서는 비스타틴 계열인 중성지방의 수치를 낮추고 HDLC(High density

lipoprotein cholesterol)을 조절하는데 매우 효과적으로 알려져 있는 페노피브레이트와 새로운 기전의 콜레스테롤의 흡수를 저하하는 에제티미브의 복합제를 개발하고자 한다.

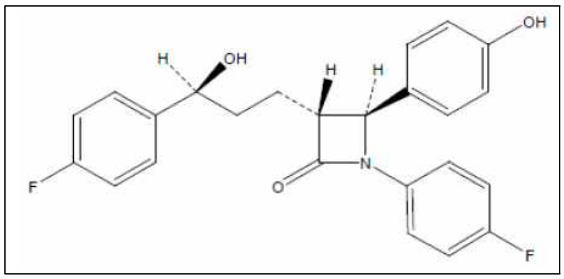
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

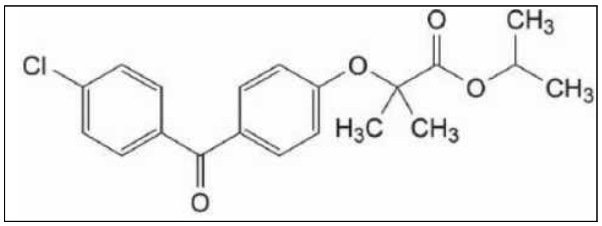
- 명칭 : 에제티미브, 페노피브레이트
- 일반명 : Ezetimibe, Fenofibrate
- 분자식
- 구조식

에제티미브(Ezetimibe)



$C_{24}H_{21}F_2NO_3$: 409.43

페노피브레이트(Fenofibrate)



$C_{20}H_{21}ClO_4$: 360.80

2.1.2 원료의약품 시험항목

- Ezetimibe(USP)
- Fenofibrate(EP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험

□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	① 병포장: HDPE병/PP뚜껑 ② PTP블리스터: PVC/PE/PVDC/Ali-foil	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 국내 기허가된 에제티미브 단일제의 허가사항(효능효과 및 용법용량)에서 페노피브레이트와의 병용요법이 확립되어 있으므로 의약품등의 독성시험기준(식약처 고시) 제4조제2항에 따라 복합제 독성시험에 관한 자료를 면제할 수 있음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2021.06.07. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림[현대약품, 에제페노정]

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건(제1상 1건)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험							
1상	건강한 성인 자원자를 대상으로 HDDO-1756 단독 투여와 HDDO-17561/HDDO-17562 병용 투여 시의 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 1상 임상시험 (2020.03.26.-2020.07.27.) -PI<업체요청에 의한 비공개> -시험목적 : 건강한 성인 자원자를 대상으로 HDDO-1756 단독투여와 HDDO-17561/17562 병용투여시 두 제제간의 안전성 및 약동학적 특성을 비교평가하였음 -무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 2x2 교차시험 -목표 시험대상자 수 : 총 56명 (순서군 A 28명, 순서군 B 28명) -임상시험용의약품 : 식후 단회투여 시험약: HDDO-1756(에제티미브/페노피브레이트 10/160mg), 현대약품(주) 대조약1(HDDO-17561): 리피딜슈프라정(페노피브레이트 160mg), ㈜녹십자 대조약2(HDDo-17562): 이지트롤정(에제티미브 10.0mg), 한국엠에스디(유) <채혈시점 및 분석대상, 일차평가 변수 업체요청에 의한 삭제>						**<약동학>** 혈중 Total ezetimibe, Fenofibric acid 농도를 측정하여 약동학적 파라미털를 비교평가하였을 때 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었음. **<안전성>** -안전성 평가 대상자 56명 중 5명에서 6건 이상반응 보고됨. 모두 경증, 회복됨/해결됨 -중대한 이상반응 발생하지 않음	

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 기허가된 에제티미브의 허가사항(효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항)을 근거로 개발하고자 하는 에제티미브/페노피브레이트의 복합제임. 임상시험성적에 관한 자료로 에제티미브 및 페노피브레이트 병용투여와 복합제 간 단회 식후 투여시 생물학적동등성 디자인의 비교약동학 시험자료를 제출하였으며, 두 군간 생체이용률이 통계학적으로 동등 범위내임이 확인됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	에제티미브	페노피브레이트
효능효과	1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단	원발성 고지혈증 : 고콜레스테롤혈증(IIa형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형), 고트리글리세라이드혈증 (IV형)

	에제티미브	페노피브레이트
	백 B(Apo B)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 단독투여하거나 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여한다. 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 보조제로서, 이 약을 페노피브레이트와 병용투여한다. 2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다. 3. 동형접합 시토스테롤혈증 (식물스테롤혈증) 동형접합 가족형 시토스테롤혈증 환자의 상승된 시토스테롤 및 캄페스테롤을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로 투여한다. 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. (사용상의 주의사항 14. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조) 이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 증가시키는 약물 및 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid 및 corticosteroid])을 배제해야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 트리글리세라이드(TG) 측정을 위한 지질검사를 실시해야 한다. 트리글리세라이드(TG) 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질측정을 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL) 저하치료를 시작하는데 있	

	에제티미브	페노피브레이트
	어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.	

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

해당사항 없음