의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023-07-31	접수번호	20230135993
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국유나이티드제약(주)		
제 품 명		로수맥콤비젤연질캡슐10/1000밀리그램(로수바스타틴,오메가3산에틸에스테르90)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		로수바스타틴칼슘([redacted]) 오메가3산에틸에스테르90([redacted])		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		연질캡슐제 로수바스타틴 10밀리그램 오메가3산에틸에스테르90 1000밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.04.25.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	최지연 주무관, 이겨레 사무관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품정책과(의약지식재산정책TF)	심사담당자	(안유) 김정현 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 허민회 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (특허관계) 김해진 심사원, 한은경 사무관, 강영아 과장
GMP* 평가부서		해당 없음	GMP 담당자	해당 없음

* 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

관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴 단일치료요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형(IIb) 이상지질혈증의 치료

○ 용법·용량

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하고 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 1일 1회 2캡슐(캡슐당 오메가-3-산에틸에스테르 1,000mg/로수바스타틴 10mg)을 투여한다. 오메가-3-산에틸에스테르와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 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 (크레아티닌 청소율 (CL_{cr}) <30mL/min) 6) 임부 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성 출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다. 7) 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

8) 18세 미만의 소아

9) 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.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여 시 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 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

· 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료 전에 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 모니터

링과 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.

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

4) 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. 겜피브로질은 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. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.

5) 로수바스타틴 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 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.

6) 로수바스타틴의 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) 심한 외상 및 수술 등 출혈의 고위험 상태에 있는 환자

8) 간기능 장애환자

9) 생선에 과민성 또는 알러지가 있는 환자

10) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

11) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

3. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 복합형 이상지질혈증을 가진 관상동맥심질환(CHD) 고위험군 환자 273명을 대상으로 한 로수바스타틴 대조 임상시험에서 평가되었다. 전체 임상시험 중 총 81명(29.7%)에서 81건의 이상반응이 보고되었고, 시험군(140명)에서는 총 41명(29.3%)에서 41건의 이상반응이 보고되었다.

이 약과 관련된 약물이상반응은 설사 2건, 소화불량 1건, 구역 1건, 구토 1건, 어지럼증

1건 이었으며, 모두 경증 또는 중등증으로 나타났다. 다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체 투여군 273명(이 약 투여군 140명, 로수바스타틴 투여군 133명)에서 발생한 이상반응 중 이 약 투여군에서 흔하게(1% 이상) 보고된 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

신체기관별 이상반응	이 약 투여군(n=140) N(%)	로수바스타틴 투여군(n=133) N(%)	전체 투여군(n=273) N(%)
혈액, 림프계 장애			
빈혈	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)
위장관 질환			
설사	2(1.43%)	4(3.01%)	6(2.20%)
소화불량	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)
대장용종	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)
구역	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)
감염 및 기생충 침입			
비인두염	5(3.57%)	7(5.26%)	12(4.40%)
신경계 장애			
어지럼증	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)

2) 이 약의 각 주성분에 대한 추가적인 정보
아래에 명시된 정보는 로수바스타틴 및 오메가-3-산에틸에스테르 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 로수바스타틴에서 수집된 정보
(1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군 중 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.

(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 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴을 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 로수바스타틴 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, 로수바스타틴을 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 (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), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS)(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. 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

(6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 이상반응 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 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 2.92%(90명, 106건)이다.

보고된 약물이상반응으로는 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 약물이상반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물이상반응으로는 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 약물이상반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.

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

○ 오메가-3-산에틸에스테르에서 수집된 정보

(1) 8건의 고트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia)에 대한 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 평행군 임상시험에서 1%이상의 환자에서 발생한 약물관련 이상반응은 [표 1]과

같다. 임상시험에서 오메가-3-산에틸에스테르는 투여환자의 3.5%가, 위약은 투여환자의 2.6%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.

[표 1] 고트리글리세라이드혈증 환자 대상 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응	오메가-3-산에틸에스테르 4g/일 (N=226)		위약 (N=228)	
	N	%	N	%
1건 이상 이상반응이 발생한 환자수	80	35.4	63	27.6
전신				
요통	5	2.2	3	1.3
감기증상	8	3.5	3	1.3
감염	10	4.4	5	2.2
통증	4	1.8	3	1.3
심혈관계				
협심증	3	1.3	2	0.9
소화기계				
소화불량	7	3.1	6	2.6
트림	11	4.9	5	2.2
피부				
발진	4	1.8	1	0.4
특수감각				
미각도착	6	2.7	0	0.0

(2) 임상시험기간 동안에 관찰된 기타 이상반응

고트리글리세라이드혈증 22건의 임상시험에서 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 복부 팽창, 무력증, 체취, 흉통, 오한, 자살, 발열, 전신부종, 진균감염, 권태감, 목의 통증, 종양, 류마티스성 관절염, 급사(sudden death), 바이러스성 감염
- 심혈관계 : 부정맥, 우회로조성술(bypass surgery), 심장정지, 고지혈증, 고혈압, 편두통, 심근경색, 심근허혈, 폐색, 말초혈관 장애, 실신, 빈맥
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 구강건조, 연하장애, 결장염, 대변실금, 위염, 위장염, 위장장애, 식욕증가, 장폐쇄, 흑색변(melena), 췌장염, 이급후중, 구토, 생선 냄새·맛에 기인한 역류나 트림, 오심, 고창, 설사
- 혈액-림프계 :림프절병증
- 대사 및 영양장애 : 부종, 고혈당증, ALT 및 AST 증가
- 근골격계 : 관절통, 관절염, 근육통, 병적 골절, 힘줄 장애
- 신경계 : 중추신경계 종양, 우울증, 어지럼증, 감정의 불안정, 안면마비, 불면, 혈관확장, 현기
- 호흡기계 : 천식, 기관지염, 잦은 기침, 호흡곤란, 코피, 후두염, 인두염, 폐렴, 비염, 부

비동염

· 피부 : 탈모, 습진, 가려움증, 발한
· 특수감각 : 백내장
· 비뇨생식계 : 자궁경부이상, 자궁내막종양, 부고환염, 발기부전

(3) 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 6년동안 759명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사 결과, 이상반응 발현율은 20.95%(159명/759명, 240건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 3.95%(30명/759명, 37건)이며, 소화불량 0.79%(6명/759명, 6건), 어지러움 0.40%(3명/759명, 3건), 두통, 변비, 오심(욕지기, 구역), 위장관 장애, ALT상승, AST상승, 가려움(증) 각각 0.26%(2명/759명, 2건), 감각이상, 설사, 구강건조, 흉통, 흉부불쾌감, 부종, 피로, 불쾌감, 체중 감소, 근육통, 고지혈증, 기관지염, 호흡 곤란, 기침 각각 0.13%(1명/759명, 1건)이 보고되었다. 이중 중대한 약물이상반응은 없었다.
- 예상하지 못한 약물이상반응은 총 5건 발생하였으며, 발현사례로는 감각이상, 흉부불쾌감, 피로, 불쾌감, 체중감소 각 1건이었다. 이중 중대한 약물이상반응은 없었다.

(4) 기타 : 국외 임상시험에서 때때로(0.1%~1% 정도) 저혈압, 위장관출혈, 통풍과 같은 이상반응이 추가로 보고되었다.

(5) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(typeⅡb형) 환자에서 오메가-3-산에틸에스테르 1000mg 4캡슐과 아토르바스타틴 20mg 1정의 병용요법(1일 1회, 8주간 복용)의 유효성과 안전성을 평가한 1건의 임상시험에서 오메가-3-산에틸에스테르와 아토르바스타틴 병용투여군 42명 중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

· 소화기계 : 변비, 상복부 불쾌감, 대장 폴립(large intestine polyp), 치통
· 신경계 : 두통, 졸음, 감각이상, 실신
· 감염 : 비인두염, 대상포진
· 호흡기계 : 만성폐쇄성폐질환, 콧물
· 전신 및 투여부위 이상 : 급사(sudden death)
· 피부 및 피하조직계 : 가려움증
· 근골격계 : 관절통
· 비뇨생식계 : 혈뇨

4. 일반적 주의

1) 치료 일반

- 이 약을 투여하기 전에 실험실적 검사를 통해 환자의 트리글리세라이드 수치가 지속적으로 정상 범위를 벗어나 있음을 확인해야 한다.
- 고트리글리세라이드혈증을 촉진하는 질환(갑상선기능 저하증, 당뇨)은 혈청 트리글리세라이드 수치를 개선시키기 위하여 적절히 치료되어야 한다. 약물요법을 고려하기 전에 고트리글리세라이드혈증을 악화시킨다고 알려진 약물치료(베타 차단제, 치아지드계 이뇨제, 에스트로겐 등)는 중단하거나 가능하다면 변경해야 하며, 고트리글리세라이드 혈증의 주요 유발 인자(과체중, 알코올 과다섭취)를 고려하여 적절한 식이요법과 운동을

병행하고 과체중 환자의 경우에는 체중 감량을 실시한다.

- 지질조절제는 비약물요법으로 만족스러운 결과를 얻기 위하여 충분히 시도한 후에만 그 사용 여부를 고려해 볼 수 있다. 지질조절제를 사용한다고 해서 식이요법 준수의 중요성이 감소되지 않음을 환자에게 숙지시켜야 한다
- 이 약으로 약물요법을 실시하는 동안 주기적으로 실험실적 검사를 시행하여 환자의 트리글리세라이드 수치를 측정하여야 한다. 투여 후 2개월 후에도 적절한 반응을 보이지 않은 환자에 대해서는 이 약의 치료를 중단해야 한다.
- 몇몇 환자에서 오메가-3-산에틸에스테르는 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 수치를 증가시켰다. 다른 지질조절제와 마찬가지로 이 약을 투여하는 동안 LDL-cholesterol 수치를 주기적으로 점검해야 한다.
- 오메가-3-산에틸에스테르는 외인성 고트리글리세라이드혈증(Ⅰ형 고킬로마이크론혈증)에는 사용되지 않으며, 2차성 내인성 고트리글리세라이드혈증에 대한 사용경험(특히 조절되지 않는 당뇨병 환자)은 제한적이다.

2) 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.

3) 로수바스타틴을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었고, 오메가-3-산에틸에스테르 투여시 간수치 상승이 관찰되었다. 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.

4) 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.

5) 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.

6) 면역매개성 괴사성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성 근육병증이 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

7) 고트리글리세라이드혈증에 대하여 오메가-3-산에틸에스테르와 피브레이트 제제와 병용경험은 없다.

8) 이 약을 항응고제 및 아스피린과의 병용투여시 INR 모니터링이 권장된다. (6. 약물상

호작용 참조)

- HMG-CoA 환원효소 저해제를 와파린과 병용투여시 INR이 증가될 수 있다.
- 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었다. 다만, 오메가-3-산에틸에스테르 투여 기간동안 thromboxane A2의 분비는 감소하나, 그외 응고인자에서는 의미있는 영향이 관찰되지 않았고, 오메가-3-산에틸에스테르에 대한 일부 연구에서 출혈시간이 연장된 것으로 나타났으나 이들 연구에 보고된 출혈시간은 정상 범위를 초과하지 않았으며 임상적으로 유의한 사례는 없었다.

9) 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.

10) 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.

11) 심혈관계 질환 또는 심혈관계 위험인자가 있는 환자에서 용량에 따른 심방세동 위험 증가가 확인되었다. 관찰된 위험은 4g/일 용량에서 가장 높았다.

12) 중증 근육 무력증 및 안근 무력증 드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

5. 상호작용

이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다. 다음은 로수바스타틴 및 오메가-3-산에틸에스테르 개개의 유효성분에 대한 약물 상호작용을 나타낸 것이다.

○ 로수바스타틴

(1) 다른 약물이 로수바스타틴에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.

로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 로수바스타틴을 병용하는 경우 로수바스타틴의 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 AUC 의 변화
소포스부비르 400mg/벨파타스비르 100mg/복실라프레비르 100mg +복실라프레비르 100mg 1 일 1 회, 15 일간	10mg, 단회투여	7.4 배 증가
사이클로스포린 75~200mg 1 일 2 회, 6 개월간	10mg 1 일 1 회, 10 일간	7.1 배 증가
다로루타마이드 600mg 1 일 2 회, 5 일간	5mg, 단회투여	5.2 배 증가
레고라페닙 160mg 1 일 1 회, 14 일간	5mg, 단회투여	3.8 배 증가
아타자나비어 300mg/ 리토나비어 100 mg 1 일 1 회, 8 일간	10mg, 단회 투여	3.1 배 증가
록사두스타트 200mg, 2 일 1 회	10mg, 단회 투여	2.9 배 증가
벨파타스비르 100mg 1 일 1 회	10mg, 단회투여	2.7 배 증가
옴비타스비르 25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1 일 1 회/ 다사부비르 400mg 1 일 2 회, 14 일간	5mg, 단회투여	2.6 배 증가
테리플루노마이드	-	2.51 배 증가
에나시데닙 100mg 1 일 1 회, 28 일간	10mg, 단회투여	3.4 배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1 일 1 회, 11 일간	10mg, 단회투여	2.3 배 증가
글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1 일 1 회, 7 일간	5mg 1 일 1 회, 7 일간	2.2 배 증가
로피나비어 400mg/ 리토나비어 100mg 1 일 2 회, 17 일간	20mg 1 일 1 회, 7 일간	2.1 배 증가
카프마티닙 400mg 1 일 2 회	10mg, 단회투여	2.08 배 증가
클로피도그렐 부하용량 300mg 투여 후 24 시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2 배 증가
타파미디스 61mg 1~2 일차 1 일 2 회, 3~9 일차 1 일 1 회	10mg, 단회투여	1.97 배 증가
포스타마티닙 100mg 1 일 2 회	20mg, 단회투여	1.96 배 증가
페북소스타트 120mg 1 일 1 회	10mg, 단회투여	1.9 배 증가
겜피브로질 600mg 1 일 2 회, 7 일간	80mg, 단회 투여	1.9 배 증가
엘트롬보팍 75mg 단회 투여, 5 일간	10mg, 단회 투여	1.6 배 증가
다루나비어 600mg/ 리토나비어 100mg 1 일 2 회, 7 일간	10mg 1 일 1 회, 7 일간	1.5 배 증가

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

기타 약물의 영향
- 제산제 : 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 로수바스타틴을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 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 신장을 통한 로수바스타틴의 배출에 영향을 미쳐 로수바스타틴의 축적 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서는 티카그렐러와 로수바스타틴의 병용 투여가 신기능 감소, CPK 수치 증가, 횡문근 융해를 초래했다.

(2) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향
- 와파린 : 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터

링이 권장된다.
- 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중 농도에 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 로수바스타틴 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 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. 로수바스타틴과 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.

○ 오메가-3-산에틸에스테르
(1) 항응고제 : 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었다. 이는 출혈시간에 미치는 부가적인 효과에서 비롯된 결과일 수 있으나, 출혈성 합병증은 기록된 바가 없다.
① 항응고제 : 혈액희석요법(blood-thinning therapy)을 받고 있는 환자가 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제를 병용하는 경우와 오메가-3-산에틸에스테르의 치료를 중단하는 경우에는 환자의 프로트롬빈시간(PT, prothrombin time) 및 국제표준화비율(INR, international normalized ratio) 수치가 반드시 모니터링 되어야 한다
② 아세틸살리실산 : 환자는 출혈시간이 연장될 수도 있는 잠재적인 가능성에 대하여 숙지하여야 한다.
(2) 시토크롬 P450 의존성 모노옥시게나아제 활성 : 오메가-3-산에틸에스테르 함유제품은 랫트에서 간내 시토크롬 P450 농도 및 활성을 증가시킨다. 사람에서의 P450 활성 유도에 대한 오메가-3-산에틸에스테르의 가능성에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약에 대하여 임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없으므로, 로수바스타틴과 마찬가지로 이 약은 임부에게 투여해서는 안되며 임신 가능성이 있는 여성의 경우에는 적절한 피임법을 사용해야 한다.
○ 로수바스타틴
임부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤

생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다.

○ 오메가-3-산에틸에스테르

임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없다. 오메가-3-산에틸에스테르가 임신한 여성에게 투여시 태아에 해를 유발하는지 또는 생식능력에 영향을 주는지에 대해서는 알려져 있지 않다.

2) 수유부

수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 수유중에는 사용하지 않는다. 이 약이 사람에서 모유로 이행되는지에 대한 정보는 없으나, 로수바스타틴은 랫드에서 모유로 이행되었다.

○ 로수바스타틴

수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 수유중에 사용하면 안된다. 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

○ 오메가-3-산에틸에스테르

오메가-3-산에틸에스테르가 모유로 이행되는 지는 알려져 있지 않다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 충분한 수의 고령자(65세 이상)가 포함되지 않았다.

○ 오메가-3-산에틸에스테르

65세 이상 환자는 제한된 수만이 임상시험에 포함되었다. 임상시험을 종합하여 분석할 결과 60세 이상 환자(연구집단의 약 25%)에 대한 안전성과 유효성은 60세 미만 환자의 결과와 다르지 않은 것으로 나타났다.

9. 과량투여시의 처치

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

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) 의약품동등성시험 정보

가. 로수바스타틴

시험약 로수맥콤비젤연질캡슐(한국유나이티드제약㈜)과 대조약 로수메가연질캡슐(건일제약㈜)을 2×4 반복교차시험으로 각 4캡슐씩 건강한 성인에게 식후 시 단회경구투여하여 43명의 혈중 로수바스타틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90%신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr}(ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	로수메가연질캡슐 [건일제약(주)]	95.51±38.60	11.21±4.49	5.00 (2.00~5.00)	9.75±3.98
시험약	로수맥콤비젤연질캡슐 [한국유나이티드제약(주)]	98.16±41.62	11.97±5.34	5.00 (2.00~6.00)	9.16±3.59
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		96.96~ 106.47%	99.85~ 111.05%	-	-
(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=43) AUC_t: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C_{max}: 최고혈중농도 T_{max}: 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기					

나. 총에이코펜타엔산(EPA)

시험약 로수맥콤비젤연질캡슐(한국유나이티드제약㈜)과 대조약 로수메가연질캡슐(건일제약㈜)을 2×4 반복교차시험으로 각 4캡슐씩 건강한 성인에게 식후 시 단회경구투여하여 43명의 혈중 총 에이코펜타엔산(EPA)를 측정한 결과, 대조약의 Cmax의 시험대상자 개체내 변동계수가 37%이었다.

비교평가항목치(AUCt)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90%신뢰구간이80.00~125.00% 이내이며, 비교평가항목치(Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율은 80.00~125.00% 이내로서, 변동계수 37%에 해당하는 Cmax의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 75.65~132.18% 이내이므로 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-96hr}(μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	로수메가연질캡슐 [건일제약(주)]	1539±534	67.36±30.41	6.00 (5.00~96.00)	30.02±11.59
시험약	로수맥콤비젤연질캡슐 [한국유나이티드제약(주)]	1559±576	70.11±34.78	6.00 (1.00~12.00)	27.05±8.87
기준	기하평균비율의 90% 신뢰구간	80.48~ 110.36%	89.61~ 110.48%	-	-

	AUC_t	80.00~125.00%				
	C_{max}	75.65 ~ 132.18% (변동계수*37%)				
기하평균비율			94.24%	99.50%		

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=43)
AUC_t: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수(%)= $100\sqrt{\exp[(\text{로그변환한대조약 } C_{max}\text{의 개체내표준편차})^2]-1}$

다. 총 도코사헥사엔산(DHA)

시험약 로수맥콤비젤연질캡슐(한국유나이티드제약㈜)과 대조약 로수메가연질캡슐(건일제약㈜)을 2×4 반복교차시험으로 각 4캡슐씩 건강한 성인에게 식후 시 단회경구투여하여 43명의 혈중 총 도코사헥사엔산(DHA)를 측정한 결과, 대조약의 Cmax의 시험대상자 개체내 변동계수가 35%이었다.

비교평가항목치(AUCt)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90%신뢰구간이 80.00~125.00% 이내이며, 비교평가항목치(Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율은 80.00~125.00% 이내로서, 변동계수 35%에 해당하는 Cmax의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 77.15~129.62% 이내이므로 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_{0-12hr}(μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	로수메가연질캡슐 [건일제약(주)]		237.7±138.8	56.64±30.24	5.50 (1.00~12.00)	3.90±4.50
시험약	로수맥콤비젤연질캡슐 [한국유나이티드제약(주)]		249.7±160.4	60.09±32.49	5.00 (1.00~12.00)	5.31±13.36
기준	기하평균비율의 90% 신뢰구간		90.25~ 111.23%	92.94~ 113.84%	-	-
	AUC_t	80.00~125.00%				
	C_{max}	77.15 ~ 129.62% (변동계수*35%)				
기하평균비율			100.19%	102.86%		

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=43)
AUC_t: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수(%)= $100\sqrt{\exp[(\text{로그변환한대조약 } C_{max}\text{의 개체내표준편차})^2]-1}$

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	한국유나이티드제약(주)	대한민국	세종특별자치시 전동면 노장공단길 25-23
일부공정위탁제조(제조자)	한국바이오켐제약(주)	대한민국	세종특별자치시 전의면 산단길 204

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

1. 주성분명 : 로수바스타틴칼슘

○ 등록번호 : [redacted]

○ 제조소 명칭 : [redacted]

○ 소재지 : [redacted]

2. 주성분명 : 오메가3산에틸에스테르90

○ 등록번호 : [redacted]

○ 제조소 명칭 : [redacted]

○ 소재지 : [redacted]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 특허관계 : 5

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 의약품등의사전검토로수바스타틴칼슘 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) +오메가3산에틸에스테르90 1000mg복합제(접수번호 20220165706)

- 사전검토 요청사항 : 품목허가자료로 함량고저비교용출 가능 여부

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.07.31				
보완요청일자	2023.11.01	2023.10.24	2023.10.26		
보완접수일자	2024.03.14				
최종처리일자	2024.04.19	2024.04.09	2024.04.09		

[붙임] 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. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	X	X	X	X	X	※	※	※	○	×	○	○	
제출여부	○																				×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목 중 경구용 캡슐제로 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하여 주4에 따라 의약품동등성시험기준(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음 가능																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 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 관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴의 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형 이상지질혈증의 치료를 위해 개발된 로수바스타틴 10mg 및 오메가-3-산에틸에스텔90(오메가-3) 1000mg 복합제임
- 동일 조성 저함량 복합제가 제3상 임상시험결과 등을 근거로 국내 허가된 바 있음

  * 로수메가연질캡슐(로수바스타틴/오메가-3) 5/1000mg 2017.07.31 허가, 2023.07.30 재심사 종료
- 신청사에서는 상기 저함량 품목과 생물학적동등성을 입증한 저함량 복합제를 개발하여 허가받았으며, 신청품목은 로수바스타틴 고함량 함유 복합제로 자사 로수바스타틴 저함량 품목과 함량고저 비교용출시험자료를 제출하여 허가 신청하였음
- 로수바스타틴은 5~20mg에서의 선형소실 약물 동태가 입증된 성분이며, 개발하고자 하는 용법·용량(1일 1회 2캡슐(오메가3산에틸에스테르90 2000mg/로수바스타틴 20mg)은 기허가 제품의 용법·용량(1일 1회 2~4캡슐(오메가3산에틸에스테르90 2000~4000mg/로수바스타틴 10~20 mg)에 포함된다고 판단됨

  - 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 경구용 캡슐제로 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하여 주4에 따라 의약품동등성시험기준(식약처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 독성 및 임상시험성적에 관한 자료를 갈음하였음
- 대조약인 자사 기허가 저함량 품목의 허가사항, 비교용출시험결과를 근거하여 검토한 결과, 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 신청사항은 타당하나 사용상의 주의사항 중 전문가를 위한 정보는 자사 저함량 허가사항에 맞춰 시정하였음

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전

  - 로수바스타틴: 콜레스테롤 생합성의 율속 단계인 HMG-CoA Reductase의 경쟁적 저해
  - 오메가-3-산에틸에스텔: TG 합성 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- '로수맥콤비젤연질캡슐5/1000밀리그램'은 공고대조약 '로수메가연질캡슐'과 동일한 생체이용율을 입증하기 위하여 생물학적동등성시험을 진행하였음. 시험 디자인은 건강한 성인을 대상으로 공개, 무작위배정, 식후, 경구투여, 2군, 4기 교차시험이고 AUCt와 Cmax에 대한 통계학적 고찰을 통해 두 제제의 생물학적 동등성을 입증하였음
- '로수맥콤비젤연질캡슐10/1000밀리그램'은 이미 허가된 용법·용량의 범위 내에서 단위제형당 주성분의 함량을 감량하여 개발된 복합제로, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) [별표 1] 주 4에 따라 '로수맥콤비젤연질캡슐5/1000밀리그램'과 비교용출시험을 수행하여 개발하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴 단일치료요법 시 LDL-콜레

스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형(IIb) 이상지질혈증의 치료

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 스타틴 계열 약물 : 근미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되어 있음(급성의 심각한 근육병증, 신부전 위험요소가 있는 환자에 주의)

- 오메가-3-산에틸에스텔의 경우 스타틴과의 병용투여로 인한 안전성 이슈는 보고된 바 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

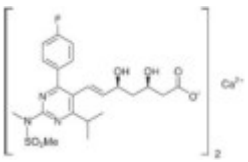
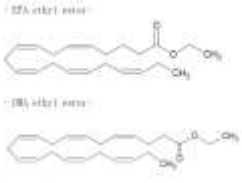
- 사전검토(기타)-로수바스타틴칼슘 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) + 오메가3산에틸에스테르90 1000mg 복합제(접수번호 : 20220165706)

- 사전검토 요청사항 : 로수바스타틴/오메가3산에틸에스테르90 10/1,000mg 복합제 개발 시 함량고저 비교용출시험 가능 여부

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
로수바스타틴칼슘	Rosuvastatin Calcium	$C_{44}H_{54}F_2N_6O_{12}S_2Ca$ (MW : 1001.15)	
오메가3산에틸에스테르90	Doconexent (DHA ethyl ester) and Icosapent (EPA ethyl ester)	- EPA ethyl ester: $C_{22}H_{34}O_2$, (MW : 330.50) - DHA ethyl ester: $C_{24}H_{36}O_2$, (MW : 1356.54)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 로수바스타틴칼슘 : 공정서 EP에 따름

2) 오메가3산에틸에스테르90 : 공정서 EP에 따름

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) 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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP (PVDC 필름, 은박호일)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

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

- 미제출

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 경구용 캡슐제로 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하여 주4에 따라 의약품동등성시험기준(식약처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 독성 및 임상시험성적에 관한 자료를 갈음하였음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 시험약 로수맥콤비젤연질캡슐10/1000밀리그램[한국유나이티드제약(주)]은 대조약 로수맥콤비젤연질캡슐[한국유나이티드제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 경구용 캡슐제로 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하여 주4에 따라 의약품동등성시험기준(식약처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 독성 및 임상시험성적에 관한 자료를 갈음하였음
- 「의약품동등성시험기준」 제7조제2항에 따라, 시험약 로수맥콤비젤연질캡슐10/1000밀리그램[한국유나이티드제약(주)]은 대조약 로수맥콤비젤연질캡슐[한국유나이티드제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였음
- 대조약인 자사 기허가 저함량 품목의 허가사항, 비교용출시험결과를 근거하여 검토한 결과, 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 신청사항은 타당하나 사용상의 주의사항 중 전문가를 위한 정보는 자사 저함량 허가사항에 맞춰 시정하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

제품명	(신청품목) 로수맥콤비젤연질캡슐10/1000밀리그램 (로수바스타틴,오메가3산에틸에스테르90)	(대조약) 로수맥콤비젤연질캡슐 (로수바스타틴, 오메가3산에틸에스테르90)
회사명	한국유나이티드제약(주)	한국유나이티드제약(주)
허가일	허가 예정	2023-12-19
효능 효과	관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴 단일치료요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형(IIb) 이상지질혈증의 치료	관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴 단일치료요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형(IIb) 이상지질혈증의 치료
용법 용량	이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하고 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 1일 1회 2캡슐(캡슐 당 오메가-3-산에틸에스테르 1,000mg/로수바스타틴	이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하고 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 1일 1회 2~4캡슐(캡슐 당 오메가-3-산에틸에스테르 1,000mg/로수바스타

	10mg)을 투여한다. 오메가-3-산에틸에스테르와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.	틴 5mg)을 투여한다. 오메가-3-산에틸에스테르와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.