의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.03.15	접수번호	20180037255
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		씨제이헬스케어㈜		
제 품 명		아토메트서방정10/1000밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		메트포르민염산염/ 아토르바스타틴칼슘수화물		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		이 약 1정(약 1680mg) 중 주성분 메트포르민염산염 EP 1000mg 주성분 아토르바스타틴칼슘수화물 10.85mg		
신청 사항	효능효과	이 약은 두 약물(메트포르민염산염, 아토르바스타틴칼슘수화물)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 병용 대체요법으로 사용한다.		
	용법용량	이 약은 성인에 한하여 1일 1회, 저녁식사와 함께 투여한다. 메트포르민염산염과 아토르바스타틴칼슘수화물 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자에게 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환하여 투여한다. 이 약의 안전성·유효성은 메트포르민염산염 1500mg과 아토르바스타틴 40mg 용량에서 확인되었다.		
최종 허가 사항	허가일자	2018.08.16		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당없음		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	정희정, 백대현, 오정원

심사부서	소화계약품과	**심사담당자**	(안유) 임상미, 송영미, 최돈웅 서현옥, 김미조, 장정윤 (기시) 김정현, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서	해당없음	**GMP 담당자**	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제조품목>

연번	제품명	신청인 (회사명)	접수번호	접수일자	허가일자
1	리피토엠서방정10/1000밀리그램	제일약품(주)	20180057553	2018.03.20	2018.08.14
2	리피메트서방정10/1000밀리그램	(주)대웅제약	20180058036	2018.03.20	2018.08.14

* 씨제이헬스케어㈜ '아토메트서방정 10/1000 밀리그램' 의 자료 허여서 제출

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**

이 약은 두 약물(메트포르민염산염, 아토르바스타틴칼슘수화물)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 병용 대체요법으로 사용한다.

○ **용법·용량**

이 약은 성인에 한하여 1일 1회, 저녁식사와 함께 투여한다. 메트포르민염산염과 아토르바스타틴칼슘수화물 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자에게 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환하여 투여한다. 이 약의 안전성·유효성은 메트포르민염산염 1500mg과 아토르바스타틴 40mg 용량에서 확인되었다.

○ **사용상의 주의사항**

사용상의 주의사항 1. 경고 1) 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다. 2) 인슐린, 설포닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다. 3) 현저한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전해질 장애 및 제어되지 않는 간질)를 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다('일반적 주의 근육병증/횡문근융해' 참조). 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 중등도(stage 3b) 및 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율<45ml/min 또는 사구체 여과율<45ml/min/1.73m2), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇽), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신

기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
2) 급성 및 불안정형 심부전 환자
3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율>60ml/min/1.73m2인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45 ~ 60ml/min/1.73m2), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
4) 이 약의 구성 성분 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
5) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.
6) 당뇨병성 전혼수
7) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
8) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
10) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자를 포함한 간기능 장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.),
11) 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
12) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
13) 근질환 환자
14) 10세 미만의 소아
15) 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 안된다.(유당함유 제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
(1~3항은 유산산증과 저혈당의 가능성과 관련됨)
1) 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족
2) 격렬한 근육운동
3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
4) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자('이상반응'항 참조)
5) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.
(1) 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자
(2) 갑상샘기능저하증 환자
(3) 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
(4) 스타틴계열이나 피브레이트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
(5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
(6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 소인이 있는 환자

4. 이상반응
○ 이 약에서 수집된 정보
제 2형 당뇨병와 이상지질혈증을 동반한 환자 185명을 대상으로 이 약(메트포르민염산염/아토르바스타틴칼슘수화물)의 임상시험을 수행한 결과, 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다.
메트포르민염산염 1500mg/아토르바스타틴칼슘수화물 40mg 용량의 병용 투여군(63명)에서 발생한 이상반응 중 이 약과 관련된 약물이상반응은 다음과 같으며, 모든 약물이상반응은 경증

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게(5% 이상)	때때로(0.1~5%미만)	드물게(0.1% 미만)
소화기계	오심	설사, 소화불량, 상복부통, 변비, 위염, 위장장애, 구토, 과민성대장증후군	
대사·영양계		저혈당	
간·담도계		간기능 이상	
근골격계 및 결합조직		근육통	

혹은 중등증으로 나타났다.

메트포르민염산염 1500mg/아토르바스타틴칼슘수화물 40mg 용량의 병용 투여군(63명)에서 발생한 이상반응 중 이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게(5% 이상)	때때로(0.1~5%미만)	드물게(0.1% 미만)
소화기계	오심	설사, 소화불량, 상복부통, 변비, 위염, 위장장애, 구토, 하복부통, 미란성 위염, 치질, 과민성대장증후군, 민감성 치아	
감염	비인두염	상기도 감염, 단순포진, 간농양, 만성 중이염	
대사·영양계		저혈당, 체액 불균형, 저마그네슘혈증	
근골격계 및 결합조직		등통증, 근육통	
부상, 중독 및 합병증		건 파열	
생식계 및 유방장애		양성전립선 과다형성증	
안과계 장애		안구 충혈, 시야 흐림	
검사		알라닌 아미노트랜스퍼라아제 상승, 크레아틴 포스포키나아제 상승	
신경계 장애		어지러움, 얼굴 경련	
혈관장애		고혈압, 저혈압	
일반적 장애와 주사부위 상태		발열	
간·담도계		간기능 이상	
신장 및 비뇨기계 장애		절박뇨	
청각계 장애		체위성 어지러움, 이명	
외과 및 의학적 시술		인공치아 식립	

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

○ 메트포르민염산염에서 수집된 정보
시판 후 조사와 임상시험 결과에서 이 약을 투여받은 환자에게서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용과 비슷했다.

다음과 같은 부작용이 이 약을 투여받을 때 나타날 수 있다.
빈도는 다음과 같이 정의된다. 매우 일반적: >1/10 일반적: >1/100, <1/10 일반적이지 않음: >1/1,000, <1/100 드묾: >1/10,000, <1/1,000 매우 드묾: <1/10,000

(1) 대사와 영양 장애
매우 드묾 : 메트포르민의 장기간 투여 시 비타민 B12의 흡수 및 혈장 레벨의 감소. 이러한 변화는 일반적으로 임상적 유의성 없이 나타난다.
매우 드묾 : 유산산증 (유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민염산염이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐 질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민염산염이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민염산염의 혈중농도는 일반적으로 5㎍/mL을 초과하는 것으로 나타난다.
메트포르민염산염을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.
덧붙여 메트포르민염산염은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민염산염을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민염산염이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민염산염을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH(<7.35), 젖산농도와 메트포르민염산염의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민염산염의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수

있다.
메트포르민염산염을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.
유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민염산염을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민염산염은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.
(2) 신경계 장애
일반적 : 미각 손상
(3) 위장관 장애
매우 일반적 : 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애.
이러한 부작용은 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라진다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내약성을 증가시키는데 도움이 될 수 있다. 치료 초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민염산염을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 한다. 메트포르민염산염에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다.
(4) 피부 및 피하조직 장애
매우 드묾 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.

○ 아토르바스타틴칼슘수화물에서 수집된 정보
(1) 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2 % 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자(이 약 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0 %와 아토르바스타틴 투여군의 5.2 %에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.
(2) 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000,

<1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)
① 전신 : 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열
② 감염 : 자주 코인두염
③ 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
④ 소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 췌장염
⑤ 호흡기계 : 자주 인두·후두 통증, 코피
⑥ 정신계 : 때때로 불면증, 악몽
⑦ 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증
⑧ 근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 파열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증
⑨ 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증
⑩ 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
⑪ 간・담도계 : 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전
⑫ 눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
⑬ 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실
⑭ 피부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)
⑮ 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
⑯ 검사 : 자주 간기능 검사이상, 혈중 CK 증가, 때때로 요중 백혈구 양성
(3) 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
① 정신계 : 악몽
② 눈 : 시야 흐림
③ 귀 : 이명
④ 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위・십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후중(배설 뒤 남는 통증)
⑤ 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
⑥ 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진

⑦ 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승

⑧ 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양

⑨ 비뇨생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨

⑩ 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진

⑪ 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종

⑫ 특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착

⑬ 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈

⑭ 내분비계 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방

⑮ 신장 : 칼륨상승, BUN상승

⑯ 기타 : 뇌경색, 심계항진, 빈맥

⑰ 검사 : 소변 중 백혈구 양성

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

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

① 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78 %(205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다.

② 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70 %(97례/2,625례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.

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

① 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

② 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례

③ 비뇨생식기계 : 성적 기능이상

④ 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m2, 중성지방수치 상승, 고혈압)

⑤ 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

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

- AST증가

5. 일반적 주의

1) 이 약 투여시 동일용량의 메트포르민 단독 투여 대비 혈당 강하효과가 감소될 수 있다.

2) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 한다.

○ 메트포르민염산염

(1) 신 기능에 대한 모니터링 : 이 약은 신장으로 대부분 배설 되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 정기적으로 사구체 여과율을 평가해야 한다. 신기능이 정상인 환자는 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~ 4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율이 <45ml/min (사구체여과율 <45ml/min/ 1.73m2)인 경우, 이 약 투여를 중지한다.

탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우(고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.

(2) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.

(3) 투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요없게 된 경우나, 감량이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제

의 선택 등에 유의한다.
(4) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
(5) 심기능 : 심부전 환자의 경우 저산소증 및 신기능 저하의 위험이 더 높다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 메트포르민은 정기적인 심장 및 신장기능 모니터링을 통해 투여할 수 있다.
(6) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
(7) 비타민B12치 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민염산염을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민염산염의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
(8) 조절되던 당뇨환자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.
(9) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민염산염을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설포닐우레아, 인슐린, 메글리티나이드계 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 메트포르민염산염의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.
(10) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 메트포르

민염산염을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민염산염은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다. 일정 수준으로 혈당을 저하시키는 경구혈당강하제의 효과는 많은 환자에게 있어 일정 기간 후에는 저하된다. 질환의 진행이나 약물에 대한 반응 감소 때문에 일어나는 이러한 현상은 2차 실패로 알려져 있고, 초기 치료기간 동안 약물이 효과가 없는 1차 실패와는 구별된다. 메트포르민염산염과 설포닐우레아 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.

(11) 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.

(12) 환자들에게 메트포르민염산염과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.

유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 메트포르민염산염을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 한다.

환자에게 메트포르민염산염을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.

메트포르민염산염과 경구용 설포닐우레아와 병용 시 저혈당을 일으킬 수 있지만, 메트포르민염산염 단독으로는 보통 급성 저혈당을 일으키지 않는다. 병용요법의 초기에 저혈당의 위험, 증상과 치료, 그리고 발현될 수 있는 조건에 대해 환자에게 설명하여야 한다.

(13) 경구혈당강하제의 투여는 식사 단독 요법이나 식사와 인슐린의 병용 치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련 있다고 보고된 바 있다. 이러한 경고는 제 2형 당뇨병인 환자에서 혈당 저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 지연시키는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에서 수행된 연구에 기초한다. 5~8년 동안 식사요법과 규정된 양의 톨부타미드(1.5g/day) 또는 식사요법과 규정된 용량의 펜폴민(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률이 식사요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP는 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여중지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대 의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 결과는 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다.

환자에게 메트포르민염산염과 다른 형태의 치료의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 설포닐우레아계 중 하나의 약물(톨부타미드)과 비구아니드계 중 하나(펜폴민)만이 포함되어 있지만, 각 계열의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 관련된 다른 혈당강하제에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

(14) 모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당

화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.
(15) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민염산염으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12결핍 가능성을 확인해야 한다.

○ 아토르바스타틴칼슘수화물
(1) 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.
(2) 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않았다.
(3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.
(4) 간염 : 이 약의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야한다.
(5) 가임여성 : 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
(6) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
(7) 근육병증/횡문근융해 : 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다.

다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있다. 시클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 특정한 약물과 아토르바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다.

스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중

지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

근육통 확산, 근긴장, 근육허약 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무기력 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육허약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다.

이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브린산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 엘바스비르, 그라조프레비르, 텔라프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 피브릭산유도체, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 또는 근육허약(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 퓨시드산(경구제)은 병용투여하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.

횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

(8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제외 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가[정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남]가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 나타났다(10 mg투여군 0.2 %, 20 mg투여군 0.2 %, 40 mg투여군 0.6 %, 80 mg투여군 2.3 %).

이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다.

아토르바스타틴은 알코올남용자(과다복용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

(9) 내분비 기능 : 이 약을 포함한 HMC-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈청 당

레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.
(10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 있었다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여진다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.
(11) CK치 측정 : CK는 격심한 운동 후 또는 CK치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안된다. CK치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5 ~ 7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.
(12) 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다.

이 약 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 CK 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우[정상상한치(ULN)의 5배 초과] 치료는 중단되어야 한다.

근육증상이 중증이고 매일 불편한 경우, CK 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 한다.

증상이 해소되고 CK 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다.

이 약은 임상적으로 CK 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 횡문근융해가 진단되거나 의심될 경우 중단해야한다.
(13) 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 : 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.
(14) 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.

6. 상호작용
건강한 성인에서 메트포르민염산염과 아토르바스타틴칼슘수화물을 병용 투여 시 유의한 약동

학적 상호작용은 나타나지 않았다. 메트포르민염산염/아토르바스타틴칼슘수화물 복합제와 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 메트포르민염산염과 아토르바스타틴칼슘수화물 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 메트포르민염산염

(1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강하 작용을 증가시키는 약제

인슐린제제, 설포닐아미드계 및, 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), β-차단제(프로프라놀롤등), MAO 저해제, 알파-글리코시다제 저해제(알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린등)

- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제

(2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.

- 공복 또는 영양실조
- 간장애

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.

(3) 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 참조)

(4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

(5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민

염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

(6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

(7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.

- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있음
- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음

따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다.

또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.

(8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

○ 아토르바스타틴칼슘수화물

(1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증강은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.

① 에리트로마이신, 클래리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 4회 500 mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

② 프로테아제 억제제와의 병용: 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라노비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 한다.

HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포삼프레나비르, 또는 포삼프레나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 이 약 용량이 20 mg을 넘어서는 안 되며 주의하여 사용해야 한다.

넬피나비르를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg을 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다.

보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg를 초과해서는 안 된다.

③ 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 이 약 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예. 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용율을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

(3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.

(4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예. 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스

타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

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

(6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day와의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안 된다.

(7) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다('일반적 주의'항 참조).

(8) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80 mg 아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신 농도는 약 20 %정도 증가되었다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.

(9) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 약 30 %, 20 %씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.

(10) 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.

(11) 제산제 : 이 약과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

(12) 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

(13) 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되

지 않는다.
(14) 시메티딘 : 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
(15) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
(16) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
(17) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
(18) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젬(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
(19) 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽쥬스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
(20) 퓨시드산(경구제) : 비록 아토르바스타틴과 퓨시드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여를 일시적으로 중단한다.
(21) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 감량을 고려해야 한다.
(22) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.
(23) 겜피브로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겜피브로질과 병용 시 증가된 근육병증/횡문근융해 위험으로 인해, 겜피브로질과 이 약의 병용은 피해야 한다.
(24) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강하제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.
(25) 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여
이 약의 임신 중 사용은 금기이다. 이 약 또는 각 성분에 대해 임부를 대상으로 한 임상시

험은 수행되지 않았다.

○ 메트포르민염산염
임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. (동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있으며 임부에게는 유산산증이 일어나기 쉽다.)
최근의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 선천성 기형의 높은 발현 및 출산 전후 사망률과 관련이 있다는 보고가 있으므로, 가능한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.

○ 아토르바스타틴칼슘수화물
이 약의 임신 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.

2) 수유부에 대한 투여
이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약 또는 각 성분에 대해 수유부를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다.

○ 메트포르민염산염
이 약은 모유로 분비되며 이 약에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 이 약으로 치료 중 수유는 권장되지 않는다. 수유의 유익성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 한다.

○ 아토르바스타틴칼슘수화물
이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유 중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용 중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 18세 미만의 소아에게 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
○ 메트포르민염산염
고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 환자의 신기능에 근거하여 적절한

혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대 용량을 투여하지 않는다.

○ 아토르바스타틴칼슘수화물
65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40 %증가, AUC 30 %증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다. 고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10. 과량투여시의 처치
1) 이 약을 사람에 과량 투여한 자료는 없다.

○ 메트포르민염산염
메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

○ 아토르바스타틴칼슘수화물
아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CK치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약동학적 정보
(1) 건강한 남성 36명을 대상으로 식후상태에서 이 약 20/500mg 단회경구투여 및 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 XR 500mg 병용 단회경구투여 후 혈장 내 아토르바스타틴의 약동학적 특성을 비교한 결과, 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 XR 500mg 병용투여 시에 비해 이 약 20/500mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t가 각각 0.9064배 (90% CI: 0.8178 - 1.0047),

0.9110배 (90% CI: 0.8562 – 0.9693)로 나타났다. 메트포르민의 경우 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 XR 500mg 병용투여 시에 비해 이 약 20/500mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t가 각각 1.1298배 (90% CI: 1.0758 – 1.1865), 1.0097배 (90% CI: 0.9620 – 1.0597)로 나타났다.

(2) 건강한 남성 39명을 대상으로 식후상태에서 이 약 20/750mg 단회경구투여 및 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 SR 750mg 병용 단회 경구투여 후 혈중 내 아토르바스타틴의 약동학적 특성을 비교한 결과, 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 SR 750mg 병용투여 시에 비해 이 약 20/750mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t가 각각 0.9737배 (90% CI: 0.8734 – 1.0855), 0.9716배 (90% CI: 0.9150 – 1.0316)로 나타났다. 메트포르민의 경우 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 SR 750mg 병용투여 시에 비해 이 약 20/750mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t가 각각 1.0679배 (90% CI: 1.0193 – 1.1189), 0.9305배 (90% CI: 0.8989 – 0.9631)로 나타났다.

(3) 건강한 남성 40명을 대상으로 식후상태에서 이 약 10/1000mg 단회경구투여 및 아토르바스타틴 10mg과 메트포르민 XR 1000mg 병용 단회 경구투여 후 혈중 내 아토르바스타틴의 약동학적 특성을 비교한 결과, 아토르바스타틴 10mg과 메트포르민 XR 1000mg 병용투여 시에 비해 이 약 10/1000mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t가 각각 1.0885배 (90% CI: 0.9749 - 1.2155), 1.0377배 (90% CI: 0.9785 - 1.1005)로 나타났다. 메트포르민의 경우 아토르바스타틴 10mg과 메트포르민 XR 1000mg 병용투여 시에 비해 이 약 10/1000mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t 가 각각 1.0613배 (90% CI: 1.0238 - 1.1003), 0.9402배 (90% CI: 0.9123 - 0.9689)로 나타났다.

2) 임상시험 정보

제 2형 당뇨병과 이상지질혈증을 동반한 환자 174명이 참여한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 이중위약, 평행군, 제 3상 임상시험에서 이 약의 안전성과 유효성이 평가되었다. 당뇨병과 이상지질혈증을 동반한 환자가 메트포르민 1500mg과 아토르바스타틴 40mg 병용, 메트포르민 1500mg 단독 또는 아토르바스타틴 40mg 단독으로 1일 1회 투여받는 군에 무작위 배정되었다. 이 임상시험에 참여한 대상자들은 무작위배정 이후 1주 간격으로 메트포르민염산염 용량을 500mg, 1000mg, 1500mg 순으로 증량하여 투여받았다. 메트포르민과 아토르바스타틴의 병용투여군(58명), 메트포르민 투여군(58명), 아토르바스타틴 투여군(58명)에서 기저치 대비 16주째 HbA1c의 변화량 및 LDL-C 변화율을 비교(FA군)하였다. 세 군에서의 HbA1c의 기저치 대비 평균 변화량은 각각 -0.56%, -0.81%, 0.36%였고, LDL-C 변화율은 각각 -55.20%, -7.43%, -45.76%였다. 이상의 결과를 토대로 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 16주째 HbA1c의 변화량에서는 아토르바스타틴 대비 우월함을 통계적으로 입증($p<0.0001$)하였고, 기저치 대비 16주째 LDL-C변화율에서는 메트포르민 대비 우월함을 통계적으로 입증($p<0.0001$)하였다. 주요 이차 유효성 평가변수 중 하나인 기저치 대비 16주째 LDL-C 변화율에서는 병용투여군과 아토르바스타틴 투여군이 유사함을 입증하지 못하였다. 병용투여군 대비 메트포르민군의 베이스라

인 대비 투여 16주 후 HbA1c의 변화량 역시 군간 유사함을 입증하지 못하였으며, 병용투여군의 HbA1c감소량이 메트포르민 1500mg 단독 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 작았다 (p=0.0035).

유효성 평가변수	병용투여군 N=58	메트포르민 투여군 N=58	아토르바스타틴 투여군 N=58
HbA1c(%) 기저치	7.55	7.29	7.28
16주	6.93	6.48	7.68
변화량	-0.56	-0.81	0.36
아토르바스타틴 대비 차이 [95% CI] (p값)	-0.94 [-1.25, -0.63] (<0.0001)		
메트포르민 대비 차이 [95% CI] (p값)	0.33 [0.11, 0.55] (0.0035)		
LDL-C(mg/dL) 기저치	138.81	152.83	142.50
16주	62.78	138.47	76.40
변화율(%)	-55.20	-7.43	-45.76
아토르바스타틴 대비 차이 [95% CI] (p값)	-9.43 [-15.02, -3.84] (0.0011)		
메트포르민 대비 차이 [95% CI] (p값)	-47.51 [-53.66, -41.36] (<0.0001)		

3) 독성시험 정보

(1) 비글개에서 13주 동안 아토르바스타틴과 메트포르민을 경구로 병용 투여한 반복 투여 독성시험 결과, 아토르바스타틴과 메트포르민의 병용투여는 독성의 상승작용이나 상호작용을 유발하지 않았다. 해당 시험 조건에서 아토르바스타틴/메트포르민의 최대무독성용량(NOAEL)은 수컷 15/30 mg/kg/day, 암컷 40/30 mg/kg/day로 판단되었다.

○ 메트포르민염산염

(1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

(2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암·수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 이 약에 의한 종양 유발 가능성은 없었다. 그러나

900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(S.typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

○ 아토르바스타틴칼슘수화물

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

(2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유의 왈러변성)을 유발한다.

① 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다.

② 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다.

③ 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.

○ **저장방법 및 사용기간**

(10/1000)기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 메트포르민염산염[redacted]
- 아토르바스타틴칼슘수화물[redacted]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임
   - 재심사기간 : 2018.08.16. ~ 2024.08.15.(6년)
   - 재심사신청기간: 2024.08.16. ~ 2024.11.16

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

3. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-4892, 2018.08.16.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

5. 이 의약품은 등재의약품 '글루코파지엑스알서방정(메트포르민염산염)'에 관한 특허 제0620935호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.03.15				
보완요청 일자		2018.05.09	2018.05.09		
보완접수 일자		2018.07.08	2018.07.08		
최종처리 일자	2018.08.16				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 메트포르민과 아토르바스타틴 복합제를 개발함
- 단일제 병용과 복합제간의 동등성 확인한 임상 1상(DW_MA002) 제출하였으며 인정 가능함.
- 임상 1상(DW_MA002) 외 기 허가된 용량이 다른 4품목(아토메트서방정 10/750mg 외 3품목)에서 제출한 자료와 동일한 자료를 제출함.
- 기등록 DMF에 따라 타당하게 재작성한 아토르바스타틴칼슘수화물 별규 제출하였으며 검토결과 타당함.
- 임상시험뱃치와 용출규격 설정 뱃치 비교자료 제출
- 뱃치간 과립 물성, 코팅 피막 차이로 초기(5분) 용출률의 차이가 있으나, 이는 용출기준 판정에는 영향을 주지 않는 시점으로, 임상/실생산뱃치의 용출 프로파일을 고려하여 신청 기준 15분, 60% 이상, 60분, 80% 이상 인정 가능
- 미지유연물질 구조 규명 진행 중으로 추후 구조 규명 후 유연물질시험 기준 및 시험방법 변경 예정, 미지유연물질 구조자료를 미제출하여 미지유연물질로 관리, 장기보존 18개월 자료와 통계분석자료 제출

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아토메트서방정 10/1000밀리그램
- 제2형 당뇨병치료제와 이상지질혈증치료제와의 복합제
- 약리작용 기전
  - 메트포르민 : 간에서 포도당 유리 저하 및 당 신생 억제, 소장에서 포도당 흡수저하, 근육과 지방세포에서의 포도당 흡수 촉진.
  - 아토르바스타틴 : 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매 하는 HMG-CoA reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함
- 아토메트서방정 10/1000밀리그램은 biguanide 계열의 당뇨병 치료제인 메트포르민과 HMG-CoA reductase에 inhibitor인 아토르바스타틴의 복합제

1.2. 기원 및 개발경위

- 당뇨 치료제로 사용되는 메트포르민과 고지혈증 치료제로 사용되는 아토르바스타틴의 복합제 개발
- 10/500mg, 10/750mg, 20/500mg, 20/750mg 4품목 품목허가 되었으며 동 신청건은 10/1000mg 함량 추가임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 췌장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생되는 고혈당증 질환
- 다음 중 한 항목에 해당하면 당뇨병으로 진단

- 공복 혈장 혈당≥126 mg/dL (반복하여 확인) - 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)과 임의 혈장 혈당≥200 mg/dL - 75 g 경구당부하검사 후 2 시간 혈장 혈당≥200 mg/dL - HbA1c≥6.5 %

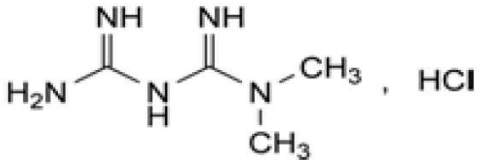
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

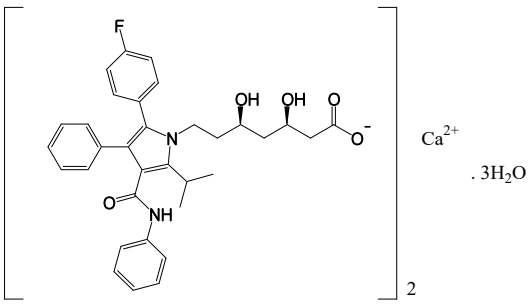
1) 메트포르민염산염

- 명칭 : 메트포르민염산염 (Metformin hydrochloride)
- 일반명 : 1,1-dimethylbiguanide hydrochloride
- 분자식 : $C_4H_{12}ClN_5$ (MW 165.6)
- 구조식 :



2) 아토르바스타틴칼슘수화물

- 명칭 : 아토르바스타틴칼슘수화물 (Atorvastatin calcium hydrate)
- 일반명 : 1*H*-Pyrrole-1-heptanoic acid, 2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4 -[(phenylamino)carbonyl]-, calcium salt (2:1), trihydrate [*R*-(*R**,*R**)]-
- 분자식 : $C_{66}H_{68}CaF_{24}O_{10}\cdot 3H_2O$ (MW 1209.41)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 메트포르민염산염 : 'EP'에 따름

2) 아토르바스타틴칼슘수화물

■ 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)

- 해당사항 없음

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

- DMF 기검토

3.2. 완제의약품의 안정성

- 실온보관의약품의 보관조건에서 장기보존, 가속시험 수행

  - 장기보존시험 및 가속시험 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	병(HDPE), 마개(PP)	3뱃치 18개월간 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH	병(HDPE), 마개(PP)	6개월간 유의한 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존 18개월, 가속 6개월 모든 시험항목 기준 내 적합, 가속 6개월동안 유의적인 변화가 없으나, 장기보존 시험 기간 동안 유연물질이 시간에 따라 증가하여 신청 사용기간 '제조일로부터 18개월' 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

• 비글견 2주(용량결정시험) 및 13주(4주 회복) 반복독성시험자료 제출함.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1): 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 비글견 2주 및 13주(4주 회복) 반복독성시험자료 제출함.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1): 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 비글견에서 2주 투여 독성시험결과 시험약으로 인한 독성 관찰되지 않음
- 비글견 13주 투여 독성시험에서 독성학적 표적은 간과 위였으며, 투여용량 범위에서 단독 투여군 대비 독성학적 차이 확인되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품등의 품목허가신고심사규정 제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 국내 수행 임상시험 결과보고서 1상 4편, 3상 1편 제출함. 10/1000mg 제제 허가신청시 임상 1상 [DW_MA002] 추가 제출함.

- 1상 [CJ_ATM_101], [CJ_ATM_103], [CJ_ATM_104], [CJ_ATM_105], [DW-MA002]
- 3상 [DW_MA001]

6.3. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>평가
항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">§ pharmacology</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>[BE]
DW-MA002
건강한남성대상자에서MA002 단회경구투여와DWC20167 및 DWC20168 병용 단</td><td>건강한 성인 남성 40명</td><td colspan="4"><투여용량 및 투여기간>
- 식후상태에서 물 200ml과 함께 1회 경구투여
<table><tr><th>Sequence</th><th>Subject number
(계획/완료 (명))</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th></tr><tr><td>1(RT)</td><td>21/21</td><td>Atorvastatin</td><td>MA002</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td>회 경구 투여 시 약동학 특성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 공개, 식후단회투여, 교차임상시험</td>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>10mg/Metformin 1000mg</td><td>10/1000mg</td></tr>
<tr><td>2(TR)</td><td>21/19</td><td>MA002 10/1000mg</td><td>Atorvastatin 10mg/Metformin 1000mg</td></tr>
</table>
R: Atorvastatin 10mg/Metformin XR 1000mg 단일제 병용T: MA002(Atorvastatin/Metformin 10/1000mg)

<평가항목>
-약동학 평가
• 아토르바스타틴 및 메트포르민의 약동학
-안전성 평가
• 이상반응 등

<시험결과>
• 약동학
① 아토르바스타틴: 동등
② 메트포르민: 동등

• 안전성
- 안전성 및 내약성 양호하였으며 군간 임상적 유의한 차이 없음
</td>
</tr>
</table>

6.4. 임상약리시험 - 기 허가된 4품목 허가시 검토사항

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여 기간</th><th>평가 항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">§ pharmacology</td></tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>[DDI]
CJ_ATM_101
건강한 남성 대상자에서 아토르바스타틴과 메트포르민을 단독 및 병용으로 반복투여시 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 공개, 고정순서 임상</td>
<td></td>
<td>건강한 성인 남성</td>
<td colspan="4">
<투여용량 및 투여기간>
- 1군: 1기에 아토르바스타틴 40mg 1정 7일 반복 경구투여 → 2주 휴약 → 2기에 아토르바스타틴 40mg/메트포르민 500mgx2정 7일 반복 경구투여
- 2군: 1기에 메트포르민 500mg 2정 7일 반복 경구투여 → 1주 휴약 → 2기에 아토르바스타틴 40mg/메트포르민 500mgx2정 7일 반복 경구투여
<table>
<tr><th>Sequence</th><th>Subject number (계획/완료 (명))</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th></tr>
<tr><td>1</td><td>60/50</td><td>A QD</td><td>A/M QD</td></tr>
<tr><td>2</td><td>20/16</td><td>Mx2 QD</td><td>A/M QD</td></tr>
</table>
A: Atorvastatin 40mg
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>M: Metformin XR 500mg
A/M: Atrorvastatin 40mg/ Metformin XR 500mgx2 단일제 병용

<평가항목>
-약동학 평가
• 아토르바스타틴 및 메트포르민의 약동학
-안전성 평가
• 이상반응 등

<시험결과>
• 약동학
① 아토르바스타틴 및 2-OH-아토르바스타틴: 동등
② 메트포르민: 동등

• 안전성

- 안전성 및 내약성 양호하였으며 군간 임상적 유의한 차이 없음</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>[FE]
CJ_ATM_104
건강한 남성 대상 자에서 'CJ-30056 20/500mg' 공복 및 식후 단회 경구투여 시 음식물 섭취에 따른 약동학 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 교차임상시험</td>
<td>건강한 성인 남성</td>
<td><투여용량 및 투여기간>
- 1군: 1기에 FDC {아토르바스타틴 20mg/메트포르민 500mg}x2정 공복상태 단회 경구투여 → 1주 휴약 → 2기에 FDC {아토르바스타틴 20mg/메트포르민 500mg}x2정 고지방식이 후 단회 경구투여
- 2군: 1기에 FDC {아토르바스타틴 20mg/메트포르민 500mg}x2정 고지방식이 후 단회 경구투여 → 1주 휴약 → 2기에 FDC {아토르바스타틴 20mg/메트포르민 500mg}x2정 공복상태 단회 경구투여

<table>
<tr><th>Sequence</th><th>Subject number (계획/완료 (명))</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th></tr>
<tr><td>1</td><td>13/14</td><td>A/M QD (공복)</td><td>A/M QD (고지방식이)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>14/14</td><td>A/M QD (고지방식이)</td><td>A/M QD (공복)</td></tr>
</table>
A/M: Atrorvastatin 20mg/ Metformin XR 500mg 복합제x2

<평가항목>
-약동학 평가
• 아토르바스타틴 및 메트포르민의 약동학
-안전성 평가
• 이상반응 등

<시험결과>
- 아토르바스타틴</td>
</tr>
</table>

			공복투여시에 비해 식후투여시 Cmax와 AUC0-t가 각각 0.6790배, 0.9963배로 나타남. - 메트포르민 공복투여시에 비해 식후투여시 Cmax와 AUC0-t가 각각 1.026.배, 1.5556배로 나타남. • 안전성: 유의한 차이 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요 - 기 허가된 4품목 허가신청시 검토한 사항

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
§ Efficacy							
3상	[DW-MA001] 제 2형 당뇨병과 이상지질혈증을 동반한 환자를 대상으로 메트포르민과 아토르바스타틴 병용투여의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 평행군, 16주, 제 3상 임상시험		[대상환자] 1) 만 19 세 이상 80세 이하의 성인남녀 2) 스크리닝 및 베이스라인 방문시 [redacted] 및 스크리닝 방문시 [redacted]인 원발성 이상지질혈증 베이스라인 방문시 [redacted] 인 환자 [투여용량 및 투여기간] 경구, 단일제 병용 • 메트포르민서방정 500mg(다이아벡스엑스알서방정) • 아토르바스타틴 40mg(리피토정) [평가항목] • 유효성 · 1차 유효성 평가변수 : baseline 대비 16주 후 HbA1c 및 LDL-C 변화 가. Metformin 1500mg과 비교한 Metformin 1500mg과 Atorvastatin 40mg 병용 투여시의 Baseline 대비 16주 후 저밀도콜레스테롤(LDL-C)의 변화율 나. Atorvastatin 40mg과 비교한 Metformin 1500mg과 Atorvastatin 40mg병용 투여시의 Baseline 대비 16주 후 HbA1c의 변화량 · 주요 2차 유효성 평가변수 : 가. Atorvastatin 40 mg과 비교한 Metformin 1500 mg과 Atorvastatin 40 mg 병용 투여시의 Baseline 대비 16주 후 LDL-C의 변화율 나. Metformin 1500 mg과 비교한 Metformin 1500 mg과 Atorvastatin 40 mg 병용 투여시의 Baseline 대비 16주 후 HbA1c의 변화량 다. 임상시험용의약품 투여 16주 후 NCEP ATP III guideline에서 정의한 LDL-C 치료목표 (<100mg/dL)에 도달한 대상자의 비율 라. 임상시험용의약품 투여 16주 후 HbA1c 에 도달한 대상자의 비율			

		마. 임상시험용의약품 투여 4주, 8주, 12주 후 Baseline 대비 LDL-C의 변화량 및 변화율 바. 임상시험용의약품 투여 16주 후 Baseline 대비 LDL-C의 변화량 사. 임상시험용의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 Baseline 대비 지질변수(HDL-C, TG, TC, non-HDL cholesterol, Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B)의 변화량 및 변화율 아. 임상시험용의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 Baseline 대비 평균 FPG 변화량 자. 임상시험용의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 Baseline 대비 Insulin, HOMA-β, HOMA-IR의 변화량 • 안전성 - 이상반응 및 약물이상반응 발생률 - 활력징후, 실험실 검사치의 이상변동 - 신체검사, 심전도 검사 결과의 이상변동 [Efficacy 결과] <유효성> - 일차 평가변수 : 아토르바스타틴 단일요법 대비 병용의 혈당강하효과 우월함을 입증함 메트포르민 단일요법 대비 병용의 LDL-C 강하효과 우월함을 입증함 - 주요 이차 평가변수 : Metformin 단일요법과 병용요법간의 당화혈색소 감소효과 유사함 입증하지 못함 Atorvastatin 단일요법 대비 복합제간의 LDL-C 강하효과 유사성 비교시 단일군에 비해 복합군이 강하효과 통계적 유의성 있게 좋음 (p=0.0011) ☞ Metformin 단독투여군과 단일제병용 투여군간의 당화혈색소 감소효과가 통계적으로 유의하게 차이남(p=0.0035). 단독투여군과 병용투여군 모두 당화혈색소를 기저치 대비 유의하게 감소시켰으나, 단독투여군의 당화혈색소 감소효과가 더 좋음 [Safety 결과] <안전성> - 약물과 인과관계가 있는 이상약물반응 중 병용투여군이 단일제 투여군에 비해 높게 나타난 것은 '오심', '소화불량', '과민성대장증후군', '식욕 감소', '근육통'임 - 사망을 초래한 이상반응 없음. - 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 오심 10명, 설사 8명

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 병용투여 대비 복합제의 약동학 특성 평가 결과, 두 성분 모두 동등성 범위내에 포함됨.
- 아토르바스타틴에 의해 메트포르민의 혈당강하효과 감소함. 다만, 효능효과 및 용법용량을 병용의 대체로 신청함에 따라 품목허가 인정함.
- [DW_MA001] 핵심3상 임상시험의 안전성 유효성 입증여부

  - 메트포르민 관련 안전성 유효성 평가

    1차 유효성 평가변수를 만족하여 아토르바스타틴 대비 병용투여의 당화혈색소 감소효과가 우월함을 입증하였으나, 2차 평가변수에서 메트포르민 단일제 대비 병용투여의 혈당감소효과가 유사함을 입증하지 못하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국사용 현황 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 복합제를 구성하는 단일 성분과 비교(신청 복합제 vs 아토르바스타틴 단일제 vs 메트포르민 단일제)

<붙임> 위해성 관리계획 요약

회사명	(주)씨제이헬스케어	허가일	2018.08.16.
제품명	아토메트서방정 10/1000mg	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위 해 성 관 리 계 획 (ver. 1.0)
주성분 및 함량	(아토메트서방정 10/500밀리그램) 1정(약 900mg) 중 아토르바스타틴칼슘수화물 10.85mg(아토르바스타틴 10mg) 메트포르민염산염 500mg (아토메트서방정 10/750밀리그램) 1정(약 1173mg) 중 아토르바스타틴칼슘수화물 10.85mg(아토르바스타틴 10mg) 메트포르민염산염 750mg (아토메트서방정 20/500밀리그램) 1정(약 1173mg) 중 아토르바스타틴칼슘수화물 21.70mg(아토르바스타틴 20mg) 메트포르민염산염 500mg (아토메트서방정 20/750밀리그램) 1정(약 1275mg) 중 아토르바스타틴칼슘수화물 21.70mg(아토르바스타틴 20mg) 메트포르민염산염 750mg (아토메트서방정 10/1000밀리그램) 1정(약 1680mg) 중 아토르바스타틴칼슘수화물 10.85mg(아토르바스타틴 10mg) 메트포르민염산염 1000mg		
효능·효과	이 약은 두 약물(메트포르민염산염, 아토르바스타틴칼슘수화물)을 동시에 투여하여야 하는 환자에 사용한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음		

2. 중요한 잠재적 위해성		
<아토르바스타틴> - 근육병증 및 횡문근융해증 - 간독성 - 물집피부염, 스티븐슨 존슨증후군, 리엘 증후군 등 중증의 피부 반응 - 간질성 폐질환 - 출혈성 뇌졸증 <메트포르민> - 유산산증 - 저혈당 - 심혈관계 사망률 증가 <복합제> - 실험실적 수치 증가 이외에 통증, 염증 및 근육 break-down을 포함하는 근육에 영향을 미치는 질환들 (횡문근융해증, 근육병, 근염, 근육통, CK 증가, 마이오글로빈뇨, 마이오글로빈혈증) - 간염 및 증가된 실험실적 수치들(트랜스아미나제 증가, 간염, 황달과 같은 간독성)을 포함하는 간 질환 - 다형홍반을 포함한 물질피부염, 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨증후군), 독성표피괴	- 일반적인 약물 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 (시판 후 사용성적조사 실시)	첨부문서

사용해(리엘 증후군)과 같은 중증의 피부 반응 - 유산산증 - 저혈당(다른 당뇨병용제와 병용투여시) - 간질성 폐질환 - 출혈성 뇌졸중 - 심혈관계 사망률 증가		
3. 중요한 부족정보		
- 임산부 및 수유부 - 유전적 다형성을 가진 부분 집단 - 민족적 요인이 다른 환자 - 간장애 환자 - 신장애 환자	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 (시판 후 사용성적조사 실시) (임부 및 수유부는 금기이므로 사용성적조사를 계획하지 않으나 정보가 수집된 경우 평가) (노인 정보가 수집된 경우 평가) (조사대상자 중 간장애 또는 신장애가 있는 경우 별도 분석)	첨부문서