의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.05.01.</td><td>접수번호</td><td>* 로수암정20/10밀리그램
20180066149
* 로수암정20/5밀리그램
20180066134
* 로수암정10/5밀리그램
20180066098
* 로수암정5/5밀리그램
20180065975</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)유한양행</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">로수암정20/10밀리그램
로수암정20/5밀리그램
로수암정10/5밀리그램
로수암정5/5밀리그램</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">- 암로디핀베실산염 [DMF : 20130213-130-H-158-43]
- 로수바스타틴칼슘 [DMF : 20180402-209-J-37]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1정(439.009, 310.034, 219.504, 144.204mg) 중
로수바스타틴칼슘 20.8, 20.8, 10.4, 5.20밀리그램
(로수바스타틴으로서 20, 20, 10, 5mg)
암로디핀베실산염 13.889, 6.944, 6.944, 6.944밀리그램
(암로디핀으로서 10, 5, 5, 5mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">이 약은 두 약물(암로디핀과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

○ 암로디핀
1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증
2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의
– 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소
– 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

○ 로수바스타틴
1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제
3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연</td></tr>
</table>

		4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소
	용법용량	이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. **○ 암로디핀** 성인: 암로디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10 mg까지 증량할 수 있다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. **○ 로수바스타틴** 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다. 2. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다. 3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다. 4. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다. 5. 인종 : 아시아계 환자들에게 로수바스타틴의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

		암로디핀과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.		
최종 허가 사항	허가일자	2018.08.31.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당 없음		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	박봉서, 도희정, 오정원
심사부서		순환계약품과	심사담당자	(안유) 서현옥, 정주연, 장정윤 (기시) 이나영, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서		해당 없음	GMP 담당자	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 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

이 약은 두 약물(암로디핀과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ○ 암로디핀 1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증 2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의 – 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소 – 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소 ○ 로수바스타틴 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제 3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 – 뇌졸중에 대한 위험성 감소 – 심근경색에 대한 위험성 감소 – 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

○ 용법·용량

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. ○ 암로디핀 성인: 암로디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10 mg까지 증량할 수 있다. 증상에 따라 적절히 증감한다. ○ 로수바스타틴 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지

속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.

2. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.
3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.
4. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다.
5. 인종 : 아시아계 환자들에게 로수바스타틴의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

암로디핀과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분 또는 다른 디히드로피리딘계 약물에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 적절한 피임방법을 사용하지 않는 가임기 여성, 수유부
   · 출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
3) 중증의 간기능 장애 환자
4) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
5) 중증의 대동맥판협착증 환자
6) 쇽 환자
7) 근병증환자
8) 사이크로스포린 병용투여 환자
9) 중증의 신부전의 신장애 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)
10) 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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 중증의 저혈압 환자

2) 투석을 해야 하는 신부전 환자

3) 고령자

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

5) 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. 치료전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.

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

· 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 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 CK값을 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.

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

7) 임상시험에서 로수바스타틴 단일제와 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효

과가 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.

8) 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측인자는 아니다. 로수바스타틴 40mg 투여 환자의 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.

9) 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.

10) 로수암정5/5, 20/5mg은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

○ 이 약(복합제)에서 수집된 정보

이 약에 대한 안전성은 이상지질혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자 105명에게 8주간 이 약(암로디핀/로수바스타틴 20/10mg) 또는 로수바스타틴 20mg 또는 암로디핀 10mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 평가되었다.

이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 보고된 이상반응은 표1과 같다.

<표 1> 이상반응

기관	이상반응	이 약 N=35(%)	로수바스타틴 N=36(%)	암로디핀 N=34(%)
신경계	두통	0	2 (5.56)	1 (2.94)
	어지러움	0	1 (2.78)	0
전신이상 및 투여 부위	말초부종	2 (5.71)	0	0
	가슴통증	1 (2.86)	0	0
근골격계 및 결합조직	사지통증	0	0	1 (2.94)
소화기계	변비	0	0	1 (2.94)
부상, 중독 및 합병증	치아골절	0	0	1 (2.94)
	손목골절	1 (2.86)	0	0
대사 및 영양이상	통풍	1 (2.86)	0	0
신장 및 비뇨기계	배뇨곤란	0	1 (2.78)	0

이 중 약과의 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응은 이 약 투여군에서 말초부종 5.71% (2명), 로수바스타틴 투여군에서 어지러움 2.78% (1명), 암로디핀 투여군에서 두통 2.94% (1명)이었다.

○ 암로디핀에서 수집된 정보

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다:
혈관계: 홍조
전신: 피로, 부종
심혈관계: 심계항진
중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
소화기계: 복통, 오심
임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다:
전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
혈관계: 저혈압, 혈관염
신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애
생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방
소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
대사/영양: 고혈당
근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
정신계: 불면, 기분변화
호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해
감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다: 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통
4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

○ 로수바스타틴에서 수집된 정보
1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었다.
이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:
흔하게 (>1/100, <1/10);

흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100);
드물게 (>1/10,000, <1/1,000);
매우 드물게 (<1/10,000).
알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨[1)]		
신경계	두통, 어지러움		
소화기계	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 치료 환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.
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)
- 근골격계 : 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

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

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.

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

4. 일반적 주의

○ 암로디핀

1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의

악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능 부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

5) 운전 및 기계사용에 대한 영향
암로디핀의 임상적 사용경험에 근거하여 볼 때 암로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보인다.

○ 로수바스타틴

1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

2) 로수바스타틴을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.

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

4) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

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

5. 상호작용

로수바스타틴20mg과 암로디핀 10mg을 건강한 지원자에게 투여하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 로수바스타틴의 Cmax,ss는 약 1.3배, AUCτ,ss는 약 1.2배로 증가하였다.

다른 약물들과 로수바스타틴/암로디핀 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 암로디핀과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 암로디핀

1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는 다는 것을 알려준다.
3) 자몽쥬스: 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 mg의 단회병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism) 에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
4) 단트롤렌 (주입): IV를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었다. 암로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다.
5) 바클로펜: 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다.
6) 클래리트로마이신: 클래리트로마이신은 시토크롬 P3A4 저해제이다. 클래리트로마이신을 이 약과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다. 이 약과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.
7) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향
(1) 시메티딘: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
(2) 알루미늄/마그네슘 (제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
(3) 실데나필: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
(4) 시토크롬 P3A4 저해제: 고령의 (만 69세~ 87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180 mg과 암로디핀 5 mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가 시켰다. 건강한 지원자 (만 18~43세) 에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시토크롬 P3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 시토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
(5) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
8) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
(1) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.
(2) 디곡신: 건강한 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
(3) 에탄올 (알코올): 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
(4) 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
(5) 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서,

이 약과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.

(6) 타크로리무스: 이 약과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.

(7) 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

○ 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 이 약을 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 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가
겜피브로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
드로네다론 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여 80 mg, 단회 투여	1.4배 증가 1.3배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포샘프레나비어 700	10 mg, 단회 투여	유의한 차이

mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간		없음
알레글리타자 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피브레이트 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유의한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

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.

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 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
- 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겜피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.
- 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 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 않

았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성의 여성 및 수유부에게 사용하면 안된다.
개별성분에 대한 정보는 다음과 같다.

○ 암로디핀

1) 암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.
2) 암로디핀의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 따라서, 암로디핀을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다. 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다.

○ 로수바스타틴

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

7. 소아에 대한 투여

이약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

암로디핀은 일반적인 용량을 투여하는 것이 권장된다. 암로디핀을 고령자 및 젊은 연령의 환자에게 비슷한 용량으로 투여 시, 내약성이 동일하게 양호하다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 각 단일제의 과량투여에 대한 정보는 다음과 같다.

○ 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄 (activated charcoal) 을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로

심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

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

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않도록 주의한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로, 원래의 용기에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
- 로수바스타틴: HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 환원효소 저해제로, 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG- CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.
- 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.

2) 약동학적 정보
(1) 이 약(암로디핀/로수바스타틴)과 기허가된 암로디핀 10mg과 로수바스타틴 20mg 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었다. 총 36명의 건강한 성인에게 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 암로디핀 10mg과 로수바스타틴 20mg을 공복시 단회투여하였다(2×2 교차시험). 혈중 암로디핀, 로수바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.
(2) 암로디핀과 로수바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었다. 총 48명의 건강한 성인이 참여하였으며, 로수바스타틴 20mg, 암로디핀 10mg 또는 두 가지 성분을 병용하여 5일 또는 8일간 복용하였다(2군 2기 1순서군 시험). 시험결과 로수바스타틴의 존재하에 암로디핀의 노출도에는 영향이 없었고, 로수바스타틴은 암로디핀의 존재하에 AUCτ,ss가 약 1.2배, Cmax,ss가 약 1.3배로 증가하였다.
(3) 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

3) 임상시험 정보
이 약(로수바스타틴/암로디핀 20/10mg)의 안전성과 유효성은 이상지질혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자를 대상으로 이 약 대비 각 성분의 단일제를 대조약으로 하는 1편의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 시험에서 평가되었다.

시험대상자들은 무작위배정 전에 4~6주간의 치료적 생활습관 교정기 동안 위약을 1일 1회 투여하였으며, 치료적 생활습관 교정기 이후 좌위 수축기 혈압 및 LDL-C가 약물 투여기준에 적합한 환자 106명이 시험군(로수바스타틴/암로디핀 20/10mg) 또는 대조군1(로수바스타틴 20mg) 투여군 또는 대조군2(암로디핀 10mg) 투여군에 무작위 배정되어 8주간 임상시험용의약품을 투여받았다. 이 중 임상시험용의약품을 투여받은 105명에 대하여 안전성을 평가하고, 1회 이상 일차 유효성 평가변수의 측정이 이루어진 104명에 대하여 유효성을 평가하였다.

공동 일차 유효성 평가변수로서 대조군1(로수바스타틴 투여군) 대비 시험군의 msSBP 변화량과 대조군2(암로디핀 투여군) 대비 시험군의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다.
일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 LDL-C 변화율(%) 및 msSBP 변화량에 대하여 기저치를 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA)을 실시하였을 때, 시험군에서의 LDL-C 변화율 및 msSBP 변화량은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였다. ($p<0.0001$)

표. 이상지질혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자에서 이 약과 각 개별 단일제 간의 비교 연구에서, 8주에서의 결과(FAS-LOCFa)

유효성 평가변수	이 약 N = 35	로수바스타틴 N = 35	암로디핀 N = 34
LDL-C 기저치 (평균±표준편차, mg/dL)	152.94±28.18	157.34±25.19	145.18±25.67
8주 시점 기저치 대비 변화율(LSM±SE[b],%)	-52.00±2.47	-	-1.79±2.50
	-52.57±2.32	-49.92±2.32	-
암로디핀 대비 차이[C] (95% CI[e])	-50.21(3.53)[d,*] (-57.27, -43.16)	-	-
로수바스타틴 대비 차이[c] (95% CI[e])	-2.66(3.28) (-9.20, 3.89)	-	-
평균 좌위 수축기 혈압 기저치(평균±표준편차, mmHg)	155.46±10.56	157.22±9.48	151.58±10.46
8주 시점 기저치 대비 변화량(LSM±SE[b],mmHg)	-23.41±2.36	-5.22±2.36	-
	-21.68±1.81	-	-17.07±1.84
로수바스타틴 대비 차이[c] (95% CI[e])	-18.19(3.34)[d,*] (-24.86, -11.53)	-	-

암로디핀 대비 차이[C] (95% CI[e])	-4.61(2.60) (-9.80, 0.59)	-	-
8주 시점 NCEP ATPIII 기준에 따른 LDL-C 치료 목표에 도달한 시험대상자의 비율(%)	97.14	88.57	8.82
8주 시점 JNC 8 목표혈압(<140/90 mmHg)에 도달한 시험대상자의 비율(%)	57.14	20.00	61.76

[a] LOCF: Last observation carried forward

[b] Least square mean ± standard error

[C] Least square mean for treatment difference (standard error)

[d] 1차 유효성 평가 변수에 해당

[e] confidence interval

[*] p-value < 0.0001

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

랫드에서 시험물질(암로디핀/로수바스타틴)을 13주간 경구투여한 반복투여독성시험이 실시되었고, 각 단일성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

(2) 생식발생독성

복합제 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지는 않았으나, 각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같다.

① 암로디핀: 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다.

② 로수바스타틴: 랫드의 출생전후 발생시험에서 동복자 트기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신투여하였을 때 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 22개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 암로디핀베실산염 : CADILA Pharmaceuticals Ltd.(India) [DMF : 20130213-130-H-158-43]

○ 로수바스타틴칼슘: MSN Laboratories Private Limited(India) [DMF : 20180402-209-J-37]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사, 재심사 기간(6년)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항11호 및「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」제7조의2에 따른 위해성 관리계획 대상

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임 - 재심사기간 : 2018.08.31. ~ 2024.08.30. (6년) - 재심사신청기간: 2024.08.31. ~ 2024.11.30. 2. 「신약등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 3. 위해성관리계획(의약품심사조정과-5581호(2018.08.31.)을 승인받은 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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.05.01.				* 암로디핀베실산염 2011.03.02.

					* 로수바스타틴칼슘 2017.04.13.
보완요청 일자		2018.07.24.	2018.07.24.		
보완접수 일자		2018.08.13.	2018.08.13.		
최종처리 일자	2018.08.31.				* 암로디핀베실산염 2013.02.13. * 로수바스타틴칼슘 2018.04.02.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 로수암정은 암로디핀/로수바스타틴 고정용량복합제로 로수바스타틴/암로디핀 20/10, 20/5, 10/5, 5/5mg의 네 가지 함량제제에 대한 품목허가가 신청되었다.
- 치료적 확증 임상시험 및 생물학적동등성시험은 20/10mg으로 실시되었고, 저함량 제제(20/5, 10/5, 5/5mg)에 대해서는 20/10mg 제제와의 비교용출시험을 통하여 생물학적동등성시험을 갈음하였다.

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 로수암정20/10, 20/5, 10/5, 5/5 mg
- 약리작용 기전

- 암로디핀 : Calcium Channel Blocker (CCB)
- 로수바스타틴: HMG-CoA reductase inhibitor

1.2. 기원 및 개발경위

- 고혈압 치료제로 사용되는 암로디핀베실산염과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 고혈압(hypertension)

  대표적인 심혈관질환으로 다양한 내인성 또는 2차적 요인에 의하여 혈관 내 압력이 상승되어 혈관 벽의 손상과 기타 다양한 합병증을 유발하는 질환임

  고혈압은 보통 무증상이나 조절하지 않고 장기간 방치하는 경우에는 심부전, 심근경색, 뇌졸중 등의 합병증을 발생시키며, 관련 사망률을 증가시킬 수 있는 질환임. 한 가지 약물만으로 목표혈압(<140/90mmHg)에 도달하지 못하는 경우 및 타 질환을 동시에 가지고 있는 경우 복용 약 개수가 많아지므로 순응도가 낮아짐

  고혈압 치료의 목적은 혈압을 조절하여 혈압상승에 의한 심혈관 및 신질환 이환율과 이로 인한 사망률을 낮추는 것에 있음

- 이상지질혈증(dyslipidemia)

  혈중 총 콜레스테롤(TG), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 중성지방(TG)이 상승되고, 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)이 감소된 상태를 칭함. 각 구성성분의 농도에 따라 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 및 혼합형 이상지질혈증 등으로 분류됨

  이상지질혈증 또한 심혈관 위험인자로 작용하는 질환 중 하나로, 혈중 LDL-C(총 콜레스테롤의

60~70% 차지)의 상승과 관상동맥질환 발병 간 관련이 있는 것으로 알려져 있음. 따라서 이상지질혈증 치료 역시 LDL-C 저하에 의한 심혈관계 질환 이환율 및 사망률을 감소시키는데 그 목적이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 스타틴계 약물은 근미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되어 있으므로, 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자나 신부전 위험요소가 있는 환자에 주의하여 사용한다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

<암로디핀베실산염>

- 제조원: CADILA Pharmaceuticals Ltd.
  (294, G.I.D.C. Industrial Estate, Ankleshwar, 393 002, Dist. Bharuch, Gujarat State, India)
- DMF등록번호: 20130213-130-H-158-43
- 원료 규격: EP
- 원료 성적서: #17AMN1001

<로수바스타틴칼슘>

- 제조원: MSN Laboratories Private Limited
  (Sy. No.317&323, Rudraram Village, Patancheru Mandal, Sangareddy District, Telangana, India)
- DMF등록번호: 20180402-209-J-37
- 원료 규격: 별규
- 원료 성적서: #RVm0806517

2.1.2 원료의약품 시험항목

<암로디핀베실산염>

- 'EP' 규격에 따름

<로수바스타틴칼슘>

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)

■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타 (잔류용매)) □ 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

<5/5 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

<10/5 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

<20/5 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

<20/10 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 22개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 유연물질의 증가경향이 나타나므로 「의약품등의 안정성시험 기준」 제5조 별표3에 따라 '제조일로부터 22개월'까지의 사용기간이 인정됨.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	study #
반복투여 독성시험	SD랫드 (군당 ♂5, ♀5)	PO	4주(QD)	· R/A 60/30 · R/A 20/10 · R/A 6.67/3.33 · R/A 2.22/1.11 · R 60 · A 30 · 대조군(2% Tween 80)	○	16-RR-310 (2016.8.22)
	SD랫드 (군당 ♂10, ♀10) *회복군: 고용량군, 단일제 투여군 (군당 ♂5, ♀5) *독성동태군 (군당 ♂6, ♀6)	PO	13주(QD) + 4주 회복기	· R/A 15/7.5 · R/A 6/3 · R/A 2.4/1.2 · R 15 · A 7.5 · 대조군(2% Tween 80)	○	16-RR-311 (2017.4.17)
* A : 암로디핀으로서 환산량, R : 로수바스타틴으로서 환산량						

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 복합제 허가를 위하여 실시한 독성시험에서 새로운 독성반응은 관찰되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 암로디핀은 고혈압치료제, 로수바스타틴은 고지혈증치료제로서, 복합제 개발시 개개 주성분의 기허가 사항과 동일한 효능효과 범위 내에서 개발하므로 동 규정 제28조제4항에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 총 3건, 1상 2건(DDI, BE), 3상 1건

<table>
<tr><th>시험
번호</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">생물약제학시험</td></tr>
<tr><td>DP-CTR
-R212-
I
-02</td><td>건강한 성인을 대상으로
DP-R212 단독투여시와
각 성분 병용 투여시의
약동학적 특성을
평가하기 위한
무작위배정, 공개, 단회,
교차 임상시험</td><td>공개
무작위배정
단회투여
2×2
교차시험</td><td>건강한 남성
36명
(군당
18명)</td><td>공복시 단회투여
휴약기 21일
· 시험약: DP-R212× 1T
(A/R 10/20)
· 대조약: 노바스크정
10mg × 1T, 크레스
토정20mg × 1T</td><td><약동학>
· 암로디핀, 로수바스타틴의 혈중농도 및 약동학 변수
<안전성>
· 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td><약동학>
·로수바스타틴, 암로디핀의 동등성입증
- 로수바스타틴
<table><tr><th></th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC</td><td>0.9801</td><td>0.9156-1.0490</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>0.9305</td><td>0.8400-1.0306</td></tr></table>
- 암로디핀
<table><tr><th></th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC</td><td>1.0186</td><td>0.9796-1.0590</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.0550</td><td>1.0135-1.0981</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="7">임상약리시험</td></tr>
<tr><td>DP-CTR
-R212-
I
-01</td><td>건강한 성인 남성을
대상으로 암로디핀과
로수바스타틴 병용투여시
약동학적 약물상호작용을
평가하기 위한 공개,
반복투여 임상시험</td><td>공개
반복투여
2군 2기
1순서군
임상시험</td><td>건강한 남성
48명
(A군
18명, B군
30명)</td><td>공복시 반복투여
A: 노바스크정10mg 8일
→ 노바스크정10mg과
크레스토정20mg 5일
B: 크레스토정20mg 5일
→ 노바스크정10mg과
크레스토정20mg 8일</td><td><약동학>
· 로수바스타틴, 암로디핀의 혈중농도 및 약동학 변수
<안전성>
· 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td><약동학>
·암로디핀의 노출도는 로수바스타틴에 의한 영향 없음
- 암로디핀
<table><tr><th>공복</th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>Cmax</td><td>0.9885</td><td>0.8916-1.0960</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>0.9965</td><td>0.8930-1.1121</td></tr></table>
·로수바스타틴의 노출도는 암로디핀 병용투여시 증가
- 로수바스타틴
<table><tr><th>공복</th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.2519</td><td>0.9956-1.5743</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>1.1960</td><td>0.9919-1.4422</td></tr></table>
<안전성>
·새로운 이상반응 없음</td></tr>
<tr><td colspan="7">안전성·유효성 평가</td></tr>
<tr><td>YHP17
01-30</td><td>이상지질혈증을 동반한
본태성 고혈압 환자 대상
복합제 YHP1701의</td><td>다기관,
이중눈가림,
무작위배정,</td><td>본태성 고
혈압과 이상
지질혈증을</td><td>· 도입기: 위약 1일 1회 1정
(아침, 식사무관)</td><td><유효성>
· 8주 투여시 LDL-C</td><td><유효성>
· LDL-C 변화율(%)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험
번호</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1</td><td>안전성과 유효성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 제3상 임상시험</td><td>위약대조, 평행군시험</td><td>동반한 환자 총 106명 무작위배정, 100명 완료</td><td>· 치료기: 1일 1회 3정 (아침, 식사무관)
- 시험군(YHP1701)
: 시험약(YHP1701) 1정 +위약 2정
- 암로디핀투여군 (YHR1704)
: 노바스크정10mg 1정 +위약 2정
- 스타틴투여군 (YHR1703)
: 크레스토정20mg 1정 +위약 2정</td><td>변화율(%) vs YHR1704
· 8주 투여시 msSBP 변화량 vs YHR1703
<안전성>
· 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td><table><tr><td></td><td>시험군</td><td>1704</td><td>1703</td></tr><tr><td>8주</td><td>-52.53</td><td>-1.25</td><td>-49.96</td></tr><tr><td>p-값</td><td>-</td><td><0.0001</td><td>0.4209</td></tr></table>· msSBP 변화량
<table><tr><td></td><td>시험군</td><td>1704</td><td>1703</td></tr><tr><td>8주</td><td>-22.82</td><td>-15.89</td><td>-5.80</td></tr><tr><td>p-값</td><td>-</td><td>0.0811</td><td><0.0001</td></tr></table><안전성>
· 약물이상반응은 총 4명에서 5건(말초부종 2건, 두통 5건, 어지러움 1건)
- SAE 두통(암로디핀투여군)</td></tr>
</table>

6.3. 생물약제학시험

· 복합제(A/R 10/20 mg)와 기허가 제제 병용투여(노바스크정10mg, 크레스토정20mg) 후 약동학적 파라미터를 비교하였을 때, 투여군간 생물학적동등성을 입증

· BE 완료 및 3상 임상시험 진행 중 알보젠코리아로부터 개발 자료를 양도양수받아, 20/10mg 제제에 대하여 의약품동등성 입증

· 20/10mg 제제에 대하여 기허가 제제(크레스토정20mg, 노바스크정10mg)의 병용투여와의 생물학적동등성을 입증하고, 저함량 제제는 동 제제와의 비교용출시험을 통하여 개발

6.4. 임상약리시험

· 암로디핀의 노출도는 로수바스타틴 병용투여시 암로디핀 단독투여시와 유사하였으나, 로수바스타틴의 노출도는 암로디핀 병용투여시 AUC가 약 1.2배, Cmax가 약 1.3배로 증가함

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 치료적 확증 임상시험 1편 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 본태성 고혈압과 이상지질혈증을 동반한 환자 106명에게 8주간 임상시험용의약품을 투여하고 복합제 투여군(시험군)에서 암로디핀 투여군 대비 LDL-C 변화율, 로수바스타틴 투여군 대비 혈압 변화량의 차이를 평가. 시험군이 LDL-C 변화율에서 암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, SBP 변화량에서 로수바스타틴 투여군에 비하여 우월하였음
- 이상반응

- 시험군 총 35명 중 5명(14.29%), 암로디핀 투여군 총 34명 중 3명(8.82%), 로수바스타틴 투여군 총

35명 중 4명(11.11%)에서 이상반응이 보고되었고, 이 중 약물이상반응은 시험군 2명, 암로디핀 투여군 1명, 로수바스타틴 투여군 1명에서 보고됨

- 이상반응은 말초부종 2건(시험군), 흉통, 통풍, 손목 골절이 각 1건(시험군), 두통, 변비, 극심한 통증, 치아 골절이 각 1건(암로디핀 투여군), 두통 2건, 어지러움, 가 각 1건(로수바스타틴 투여군) 보고됨. 이 중 말초부종 2건, 어지러움 1건, 두통 2건이 약물이상반응으로 분류
- 사망이나 임상시험 중단을 초래한 이상반응은 없었고, SAE로서 손목 골절 1건(시험약 투여군), 두통 1건(암로디핀 투여군)이 보고되었음
- 관심 이상반응인 간 독성(AST 또는 ALT 수치가 2회 연속 정상 상한치의 3배 이상)과 근병증(CK 수치 ≥ 정상 상한치의 10배)은 관찰되지 않았음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군이 LDL-C 변화율에서 암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, msSBP 변화량에서 로수바스타틴 투여군에 비하여 우월하였음. 주요 2차 평가변수인 시험군 대비 로수바스타틴 투여군의 LDL-C 변화율과 시험군 대비 암로디핀 투여군의 msSBP 변화량에서도 유의적인 영향은 관찰되지 않음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 결과 상가적인 독성이 우려되는 사항은 관찰되지 않았음

- 시험군과 대조군간 투여량 및 투여기간에 차이는 없었고, 이상반응 및 약물이상반응의 발현율도 유사하였음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

·동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 암로디핀과 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목임

- 약물상호작용에서 관찰된 로수바스타틴의 노출도 증가가 용량 설정이 필요한 정도로 임상적 의미가 있다고 판단되지는 않음
- 치료적 확증 임상시험에서 안전성 및 유효성을 입증함
- 생물약제학시험을 통하여 노바스크정과 크레스토정의 병용투여와 로수암정20/10mg의 생물학적동등성을 입증하고, 저함량제제의 경우 20/10mg제제와의 비교용출시험을 통하여 생물학적동등성 시험을 갈음함
- 알보젠코리아에서 개발 중이던 품목이나 임상시험 진행 중 유한양행에서 품목을 양도양수 받았고, 유한양행은 알보젠코리아에게 기술이전을 받아 시험약을 생산함. 기술이전보고서와 함께 의동규정의 4가지 용출 조건에서 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였으므로, 임상시험용의약품과 허가신청제제간 동등성은 인정됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 노바스크정 vs 크레스토정 vs 로수암정

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)유한양행	**허가일**	2018.08.31.
제품명	로수암정20/10밀리그램 로수암정20/5밀리그램 로수암정10/5밀리그램 로수암정5/5밀리그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 2.0, 2018.08.09
주성분 및 함량	이 약 1정(439.009, 310.034, 219.504, 144.204mg) 중 로수바스타틴칼슘 20.8, 20.8, 10.4, 5.20밀리그램 (로수바스타틴으로서 20, 20, 10, 5mg) 암로디핀베실산염 13.889, 6.944, 6.944, 6.944밀리그램 (암로디핀으로서 10, 5, 5, 5mg)		
효능·효과	이 약은 두 약물(암로디핀과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ○ 암로디핀 1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증 2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의 - 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소 - 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소 ○ 로수바스타틴 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제 3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 근육독성 · 말초부종	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 간장애 · 신장애	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 임부/수유부 · 중증 간장애 환자 · 중증 신장애 환자 · 소아, 고령자 · 장기투여환자	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)