의약품 품목허가 보고서

접수일자		2026-01-08	접수번호	20260001615
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		대원제약(주)		
제 품 명		타바로젯정1/10밀리그램(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		피타바스타틴칼슘(1962-2-ND), 에제티미브(수5217-1-ND(6))		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(필름코팅정) 1정(173.0밀리그램) 중 피타바스타틴칼슘 1.0밀리그램. 에제티미브 10.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026-05-20		
	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		해당사항 없음		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김남수 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사1과 사전상담과 약효동등성과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 장민교 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 박민경 심사원, 우선욱 과장 (통계) 윤미숙 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장 (동등성) 한초연 심사원, 윤나영 연구관, 도원임 과장 (RMP) 정희금 심사원, 김지애 사무관, 강영아 과장
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 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

원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

○ 용법·용량

성인 이 약은 식사와 관계없이 1 일 1 회 투여한다. 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다. 이 약은 초회용량으로 1 일 1 회 1/10mg ~ 2/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1 일 최대 4/10mg 까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료 목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 조절한다. 피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. 간장애 환자에 대한 투여 : 간장애 환자의 경우, 이 약은 초회용량으로 1 일 1 회 1/10mg이 권장되며, 최대 투여량은 1 일 2/10mg 으로 한다. 중등증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 투여가 권장되지 않는다. 중증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자 2) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소수치의 지속적 상승이 있는 환자 ('4. 일반적 주의' 참조) 3) 중증의 간장애 또는 담도폐쇄가 있는 환자 및 담즙울체 환자 4) 사이클로스포린을 투여중인 환자 5) 근육병증 환자 6) 임부 또는 임신의 가능성이 있는 부인 및 수유부 7) 소아(사용경험이 없다.) 8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 경증 또는 중등증 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. / 중등증의 간기능 장애 환자에서는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않는다.)

2) 알코올 과다섭취 환자

3) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등), 니코틴산등과 병용투여시 횡문근융해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직하다.

4) 피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (횡문근융해증이 나타나기 쉽다.)

5) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 횡문근융해증의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 횡문근융해증으로 인하여 급격한 신기능악화가 나타날 수 있다.)

6) 갑상선기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장해 병력이 있는 환자

7) 고령자

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

3. 이상반응

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자 184명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 평행 제 3상 임상시험에서 평가되었다.

1) 8주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

8주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 184명에서 보고된 이상사례 발생률은 16.30% (30/184명, 38건) 이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 2.17% (4/184명, 4건) 이었다. 약물이상반응은 MedDRA SOC에 따라 분류하여 &표1&에 정리하였다.

&표1& 이 약의 3상 임상시험에서 8주간의 치료기간 동안 확인된 약물이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴단독투여군 (N=91) n (%)	피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군 (N=93) n (%)
피부 및 피하 조직 장애	0	2 (2.15)
가려움증	0	1 (1.08)
두드러기	0	1 (1.08)
각종 심장 장애	1 (1.10)	0
두근거림	1 (1.10)	0
각종 위장관 장애		1 (1.08)
치통		1 (1.08)
*MedDRA(ver. 28.1)		

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

○ 피타바스타틴에서 수집된 정보

1) 성인

임상시험에서, 886례 중 197례(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자타각증상 이상반응은 50례(5.6%)이며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상검사치와 관련된 이상반응은

167례(18.8%)이며 주요한 것은 γ-GT상승, 혈장 크레아틴포스포키나제(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청AST(GOT) 상승 등이었다(일본 승인시). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 1,210례(6.0%)에서 이상반응이 인정되었다.
국내 임상시험 수행결과 총단백(Total protein)상승 1례가 추가로 보고되었다.
2) 소아
소아를 대상으로 실시한 임상시험에서 나타난 주된 이상반응은 두통, 복통, 근육통 등이었다.
(1) 횡문근융해증(빈도불명) : 근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 중증의 신장애가 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 횡문근융해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.
(2) 근육병증(Myopathy, 빈도불명) : 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
(3) 간기능장애, 황달(0.1%미만): AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승등을 수반하는 간기능장애, 황달이 일어날 수 있으므로 정기적인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
(4) 혈소판 감소(빈도불명): 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
(5) 과민증 : 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 홍반, 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
(6) 간장 : 드물게 빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승이 일어나고, 때때로 AST(GOT)상승, ALT(GPT) 상승, γ-GT상승, ALP상승, LDH상승이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
(7) 정신신경계 : 드물게 경직감, 졸음, 불면이 나타나며, 때때로 두통·두중감, 경직감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다.
(8) 소화기계 : 드물게 구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위불쾌감, 설사가 나타날 수 있다.
(9) 혈액계 : 드물게 혈소판감소, 과립구감소, 백혈구감소, 호산구증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 쿰스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.
(10) 신장 : 드물게 빈뇨, BUN상승, 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.
(11) 내분비계 : 드물게 알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔(Cortisol) 상승이 나타나며 때때로 테스토스테론 저하가 일어날 수 있다.
(12) 근육 : 드물게 근경련, 미오글로빈 상승이 나타나며 때때로 CPK상승, 근육통, 무력감이 나타날 수 있다. 횡문근융해증의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지한다.
(13) 기타 : 드물게 두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flashvision), 난청, 뇨잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 착색뇨가 나타나며, 때때로 권태감, 항핵항체의 양성화가 일어날 수 있다. 빈도는 알 수 없으나 탈모가 보고된 바 있다.
・일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병 ; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI&30kg/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)

- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증
- 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위해 6 년 동안 5,659 명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234 명/5,659 명, 315 건)로 보고되었다.

(1) 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 2.19%(124 명/5,659 명, 171 건)로, ALT 증가 0.76%(43 명/5,659 명, 43 건), 저색소성 빈혈 0.44%(25 명/5,659 명, 25 건), AST 증가 0.42%(24 명/5,659 명, 24 건), CPK 증가 0.16%(9 명/5,659 명, 9 건), 근육통 0.12%(7 명/5,659 명, 7 건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.

- 전신: 얼굴부종, 부종, 팔부종, 과민성
- 신경계: 두통, 어지러움, 피부저림
- 정신계: 불면, 수면장애, 식욕상실
- 순환계: 혈압상승, 가슴불편감
- 근골격계: 무력증
- 위장관계: 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
- 간담도계: γ-GT 증가
- 대사 및 영양: LDH 증가, ALP 증가
- 피부 및 부속기관: 가려움증, 두드러기
- 혈액: 혈소판감소증
- 요로계: 혈중크레아티닌증가, BUN 증가

(2) 예상하지 못한 이상반응의 발현율은 0.74%(42 명/5,659 명, 46 건)로 이었고, 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 혈압상승 0.07%(4 명/5,659 명, 4 건), 피부저림 및 가슴불편감 각각 0.02%(1 명/5,659 명, 1 건)이었다.

(3) 신장애 환자에서 이상반응 발현율이 14.01%(44 명/314 명, 62 건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 10.83% (34 명/314 명, 45 건)이었고 저색소성빈혈이 6.37%(20 명/314 명, 20 건)로 높게 관찰되었다.

(4) 시판 후 조사 기간 동안 보고된 자발보고에서 횡문근융해증이 1 명에서 보고되었다.

○ 에제티미브에서 수집된 정보

임상시험에서 4,700 명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험(단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 일반적으로 내약성이 우수하였다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였다.

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 &표 2&에 나타내었다.

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

신체기관별 이상반응	위약 (%) n = 795	에제티미브 10 mg (%) n = 1691
전신		
피로	1.8	2.2

소화기계		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
감염		
바이러스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
근골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3
* &표3&에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.		

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 3 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

병용투여 임상시험에서 2,000 명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다.

에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다.

에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4 개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 &표 3&에 나타내었다.

&표 3*& 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10 mg (%) n=262	스타틴계 약물**(%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물**(%) n=925
전신				
흉통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
감염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근골격계				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4

요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.
**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

3) 페노피브레이트와의 병용투여
다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노전이효소의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8), 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생율은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.
4) 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥1/100, &1/10).
・에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
・에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
・에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군: 복통
5) 시판 후 이상반응
다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해('4. 일반적 주의'항 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(라이엘 증후군), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물반응(DRESS), 다형성 홍반을 포함한 중증 피부이상 반응(SCARs), 약물-유발 간 손상
6) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다. 에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT증가 및 AST증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질환
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 홍조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통

- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

4. 일반적 주의

1) 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물 [progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24 시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

2) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.

3) 투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압・흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려한다.

4) 투여 중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

5) 근육병증/횡문근융해

(1) 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 크레아틴포스포키나제치 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.

(2) 피타바스타틴은 투여량의 증가에 따라 횡문근 융해증과 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4 밀리그램까지 증량할 경우 CK 상승, 미오글로빈뇨, 근육병증 및 탈력감 등과 같은 횡문근 융해증 전구증상에 주의해야 한다.

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

(4) 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근염 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근염의 임상적 증후나 CPK 치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.

(5) 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)을 복용하고 있었다. 에제티미브의 단독 투여 및 횡문근융해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용

투여에 의해 횡문근융해는 매우 드물게 보고되었다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 10 배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

6) 간 효소

(1) 아미노전이효소수치가 상승할 수 있으므로 투여전 및 투여중 간기능 검사를 실시해야 한다. 간기능검사는 투여개시일로부터 12 주 이내에 1 회 이상, 그 이후에는 정기적(6 개월에 1 회 등)으로 실시한다. 혈청 아미노전이효소수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 신속하게 자주 실시해야 한다.

(2) 에제티미브를 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3 배 이상) 발현율이 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노전이 효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3 배 이상)이 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 아미노전이효소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 쓸개즙정체와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다.

7) 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.

8) 당뇨 : 스타틴계 약물이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병치료를 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/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

9) 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 약의 주성분인 피타바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

다른 약물들과 피타바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 피타바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 피타바스타틴

피타바스타틴은 CYP450 에 의해 거의 대사되지 않는다(CYP2C9 에 의해 약간 대사된다.).

1) 사이클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중 농도가 상승(C_{max} 6.6 배, AUC 4.6 배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증 등의 중대한 이상반응이 발현하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.

2) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 있는 환자에서는 피브레이트계 약물(예, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여는 피하는 것이 바람직하다. 치료상 부득이하다고 판단하여 병용투여하였을 경우 자각증상(근육통, 무력감)의 발

현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
3) 피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
4) 니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉각 투여를 중지하여야 한다.
5) 콜레스티라민과 병용에 의해 피타바스타틴의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스티라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.
6) 에리스로마이신과 병용투여시 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타날 수 있다.
자각 증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 악화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
7) 리팜피신과 병용시 피타바스타틴의 C_{max} 가 2.0 배, AUC 가 1.3 배로 상승했다는 보고가 있다.
8) 피타바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 피타바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 피타바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.
○ 에제티미브
1) 콜레스티라민: 에제티미브와 콜레스티라민 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC 가 약 55%감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소할 수 있다.
2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성・유효성을 평가하였다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
(1) 겜피브로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겜피브로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
(2) 페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
3) HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물): 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 & 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1 일 2 회 75~150mg)과 에제티미브를 병용투여하였을 때 건강

한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC 와 Cmax 는 각각 3.4 배(범위 2.3~7.9 배)와 3.9 배(범위 3.0~4.4 배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 =13.2mL/min/1.73 ㎡) 1 명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12 배 증가하였다. 12 명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2 주기 교차 시험에서, 8 일 동안 에제티미브 20mg 을 1 일 1 회 투여하고 7 일째에 사이클로스포린 100mg 을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC 는 사이클로스포린 100mg 을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소~51% 증가).
5) 항응고제: 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온 병용투여 시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12 명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1 일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR 이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 또는 수유부에는 투여하지 않는다.
○ 피타바스타틴
1) 피타바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소저해제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여 중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 총체적 위험을 고려한다.
(2) 수유중의 부인에는 투여하지 않는다.
○에제티미브
1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다.
2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10 배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 150 배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.
3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다.
4) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났다.
5)동물실험(랫트)에서 에제티미브는 유즙으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. (사용경험이 없다)

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있기 때문에, 이상반응이 나타난 경우에는 감량하는 등 주의하여야 한다. (횡문근융해증이 나타나기 쉽다는 보고가 있다.)

9. 간장애 환자에 대한 투여

중증의 간장애 환자, 활동성 간질환 또는 간 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다('1, 다음 환자에는 투여하지 말 것', '4. 일반적 주의' 참조).

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다('4. 일반적 주의' 참조).

11. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

○ 에제티미브

1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.

2) 임상시험에서 1 일 50mg 의 에제티미브를 15 명의 건강한 피험자에게 14 일까지 투여하였을 때 또는 1 일 40mg 의 에제티미브를 18 명의 원발성 이상지질혈증 환자에게 56 일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg 병용투여와 피타바스타틴칼슘 1mg/에제티미브 10mg 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 64명을 대상으로 실시된 제 1상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에제티미브(total)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목치인 AUC_t 및 C_{max}의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이내로서 피타바스타틴칼슘 1mg/에제티미브 10mg 단독투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

2)임상시험 정보

원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형이상지질혈증 환자에서 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용요법과 피타바스타틴칼슘 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 평행 제 3상 임상시험이 수행되었다. 대상자는 피타바스타틴 1mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군), 피타바스타틴1mg 단독 투여군(대조군)에 1:1 비율로 무작위 배정되

었으며, 8주 동안 치료를 지속하였다.
1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였다(&표4& 참조).
&표4& 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

LDL-C 변화율(%)	피타바스타틴칼슘 단독투여군 (N=90)	피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여군 (N=91)
변화율(LS Mean±SE) [95% 신뢰구간]	-27.01 ± 2.78 [-32.49, -21.52]	-47.49 ± 2.58 [-52.58, -42.39]
군 간 변화율 차이[1] (LS Mean Difference) [95% 신뢰구간]		-20.48 [-25.07, -15.89]
p-value[2]		&0.0001

[1]Treatment difference: 피타바스타틴칼슘1mg 및 에제티미브10mg 병용투여군 - 피타바스타틴칼슘 1mg 단독투여군
[2] 투여군을 고정 효과, LDL-C의 베이스라인 값, 무작위배정 층화에 따른 심혈관질환 위험요인에 따른 위험도를 공변량으로 포함하는 공분산분석(Analysis of covariance).

3) 독성시험 정보
각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.
○ 피타바스타틴
(1) 개의 경구 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 백내장의 발현이 나타났다. 또한, 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.
○ 에제티미브
(1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20 배)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr} 에 근거하였을 때 1일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 150 배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.
(2) 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichiacoli 에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액림프구 배양세포의 체외 염색체 이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소핵 시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.
(3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7 배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
제조일로부터 12개월

○ 제조원

자사제조, 대원제약(주), 경기도 화성시 만세구 향남읍 제약공단1길 24

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 피타바스타틴칼슘

- 등록번호: 1962-2-ND
- 제조소 명칭: (주)폴라리스에이아이파마
- 소재지: 경기도 화성시 향남읍 발안공단로 25 발안산업단지 34블럭 10호 11호

○ 주성분명: 에제티미브

- 등록번호: 수5217-1-ND(6)
- 제조소 명칭: Synthimed Labs Private Limited
- 소재지: Village Bhagwanpur, Barwala Road, Derabassi-140507, District S.A.S Nagar (Mohali), Punjab, India

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)**

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.<붙임 2 참조>
2. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목 허가를 취소할 수 있음

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제23조의2제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2026-01-08		
보완요청일자	2026-03-20	2026-02-26	2026-03-18
보완접수일자	2026-04-20	2026-04-20	2026-04-20
최종처리일자	2026-05-19	2026-05-04	2026-05-13

[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・심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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]

- 신청 품목은 국내 기허가된 피타바스타틴/에제티미브 복합제(타바로젯정 2/10mg, 4/10mg)를 근거로 개발한 저함량(1/10mg) 제제임
- 동 품목은 품목허가를 뒷받침하기 위하여 생물학적동등성시험(임상 1상) 자료와 임상시험성적에 관한 자료로 치료적 확증 임상시험자료(3상)를 제출하였음
- 임상시험성적에 관한 자료

- 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자 대상으로 한 제3상 임상시험에서 DW5421A(피타바스타틴 1mg) 및 DW5421B(에제티미브 10mg) 병용요법은 DW5421A(피타바스타틴 1mg) 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음
- DW5421A 및 DW5421B 병용 투여군은 피타바스타틴 1mg 투여군 대비 4주 투여 후 LDL-C 변화율(%), 4주 및 8주 투여 후 TC, HDL-C, Apo B 변화율에 대해서도 통계적으로 유의한 지질 개선 효과를 나타내었음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 타바로젯정1/10밀리그램(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) - [218] 동맥경화용제
- 약리기전

- 피타바스타틴: HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간 세포 표면의 저밀도 지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춤
- 에제티미브: 소장 융모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 피타바스타틴 + 에제티미브 1/10mg 저함량 제제 품목

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이상지질혈증: 공복 상태에서 혈액 검사로 확인하며, 2회의 검사 결과 모두 기준치를 넘었을 때 확진하는 경우가 있음. 총콜레스테롤 240mg/dL 이상, LDL 콜레스테롤 160mg/dL 이상, 중성지방 200mg/dL 이상, HDL-콜레스테롤 40mg/dL 미만인 경우를 이상지질혈증으로 진단함. 환자에 따라 위험 인자 또는 합병증이 있는 경우 LDL-콜레스테롤 목표 수치는 더 낮아질 수 있으며(70mg/dL 미만 등), 식이요법, 운동 등의 생활습관 개선을 바탕으로 수치가 지속 시 약물 치료를 병행함.
- 이상지질혈증의 치료(2022 이상지질혈증 진료 지침 참조)

- 이상지질혈증 약제 선택 기준 : 이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저 HDL 콜레스테롤혈증 및 복합형 이상지질혈증으로 분류하며, 개별 환자의 위험도와 LDL 콜레스테롤 수치에 따라 치료 계획을 설정함. 약물 치료는 심혈관 질환의 위험도와 LDL 콜레스테롤 종합적으로 판단하여 시행 여부를 결정하며, 심혈관 질환*의 위험도는 임상 상황에 맞춰서 분류되며 이에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 제시할 수 있음. 약제 치료는 심혈관 질환과 주요 위험 인자**, 그리고 LDL 콜레스테롤 수치에 의해 약제를 시작하며 일

차 치료 목표는 LDL-콜레스테롤 감소이며 이후 이차 치료 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 감소시킬 수 있음. 약물 치료 전 먼저 LDL 콜레스테롤 또는 중성지방을 높일 수 있는 이차성 원인을 점검하여 교정하는 것이 중요함.

* 관상동맥질환, 죽상 경화성 허혈뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작, 경동맥 질환, 말초동맥 질환, 복부대동맥류, 당뇨병 유무, 만성 콩팥병, 표적 장기 손상

** 흡연, 고혈압, 저 HDL 콜레스테롤혈증, 조기 관상동맥질환의 가족력, 연령

- 이상지질혈증 약제의 선택 : 이상지질혈증 치료 약제의 종류는 1) 스타틴, 2) 에제티미브, 3) 담즙산 결합수지, 4) PCSK9 억제제를 고려할 수 있으며 이 중 스타틴이 현재 쓰이는 지질 치료제 중 일차적으로 추천됨. 스타틴은 비교적 타 약제에 비해 부작용이 적고, LDL 콜레스테롤을 낮춤으로써 생기는 심혈관 질환 발생 감소 효과가 뚜렷하여 일차적으로 스타틴 투여를 권장한다. 스타틴을 투여할 수 없거나 내약성이 나쁜 경우 담즙산 결합수지, 에제티미브, PCSK9 억제제를 고려할 수 있으며, 병용으로 사용할 수 있음.
- 병용요법 : 내약 가능한 최대 용량의 스타틴을 사용하더라도 목표 LDL 콜레스테롤에 도달하지 못한 경우 병용요법으로 에제티미브의 사용을 권고하고 해당 병용요법에도 목표 LDL 콜레스테롤에 달성하지 못하면 PCSK9 억제제를 추가하는 것을 고려함. 단, 1) 일차적 예방에 PCSK9 억제제의 효과가 아직 검증되지 않았다는 점, 2) 고비용의 약가로 인해 사용의 제약이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 스타틴계열약물은 근미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되어 있으므로, 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자나 신부전 위험요소가 있는 환자에 주의

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인

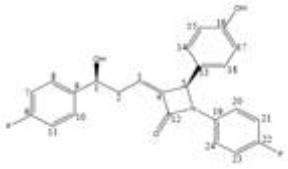
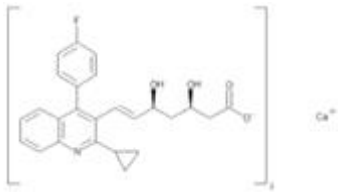
구분	일련번호/승인일자	임상시험계획
3상	202400642/2024.08.26.	원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에서 DW5421A/DW5421B 병용요법과 DW5421A 단독요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 평행, 제3상 임상시험
1상 (BE)	202500536/2024.08.26.	건강한 성인 자원자를 대상으로 “DW5421”과 각 단일제인 “DW5421A” 및 “DW5421B”의 병용투여 시 공복에서의 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 제1상 임상시험

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
에제티미브	Ezetimibe	$C_{24}H_{21}F_2NO_3$ (MW : 409.43)	

			
피타바스타틴칼슘	Pitavastatin Calcium	$C_{25}H_{23}FNO_4)_2Ca$ (MW : 880.98)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 에제티미브

■ 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) 피타바스타틴칼슘

■ 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

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병: HDPE, 캡: LDPE	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH	병: HDPE, 캡: LDPE	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2026.01.13. 품목허가 관련 임상시험 결과보고서 실태 조사 의뢰(순환신경계약품과-108호)
- 2026.01.22. 의약품 품목허가 임상시험 실태조사 대상여부 검토결과 알림(임상정책과-318호)

  ⇒ 임상시험 실태조사 미대상

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 총 2건: 1상 1건(BE), 3상 1건 제출

6.3. 생물약제학시험

- 피타바스타틴 1mg, 에제티미브 10mg 병용투여와 피타바스타틴/에제티미브 1/10mg 복합제 단독 투여 시 BE 시험 1건 제출(DW5421_101)

단계	시험 번호	디자인	대상	임상시험용의약품	평가항목	결과

<table>
<tr><th></th><th></th><th></th><th>환자</th><th>투여용량, 기간, 방법</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>1상
(BE)</td><td colspan="3">[DW5421-101] 건강한 성인 자원자를 대상으로 “DW5421”과 각 단일제인 “DW5421A” 및 “DW5421B”의 병용투여 시 공복에서의 안전성과 약동학적 특성을 비교하기 위한 제1상 임상시험(Ver 1.0, 2025.12.09..)
· 시험기간 : 2025.09.12.~2025.10.17.
· 시험 대상자 : 건강한 성인 자원자 57명
· 시험 디자인 : 공개, 무작위배정, 공복, 단회, 경구투여, 2군, 2기, 교차설계
· 시험약(DW5421)
: 타바로젯1/10밀리그램
(피타바스타틴 1mg + 에제티미브 10mg)
· 대조약 1(DW5421A)
: 리바로정1밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물)
· 대조약 2(DW5421B)
: 이지트롤정(에제티미브)
· 투여기간
- 제 1기 투여 : 2025.09.13.
- 제 2기 투여 : 2025.09.27.
· 투여방법 : 투여 전 최소 10시간 공복을 유지한 시험대상자 전원은 커튼이나 블라인드로 차광하고, 조도를 200Lux 이하로 유지한 상태에서 시험당일(Day 1) 08시경 공복에 임상시험용 의약품(시험약 1정 또는 대조약 2정)을 150mL의 물과 함께 경구투여</td><td colspan="3">[평가항목]
• 약동학
· (측정대상) 혈장 중 Pitavastatin, Total Ezetimibe(Free Ezetimibe+Ezetimibe glucuronide) 및 Free Ezetimibe의 농도
· (일차) AUC_t, C_{max}
· (이차) AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$, AUC_t/AUC_{inf}, CL/F, Vd/F
• 안전성: 이상사례, 병용약물, 활력징후, 진단검사, 심전도검사(ECG)
[평가결과]
• 유효성 평가 결과
<table><tr><th></th><th colspan="2">Geometric Mean</th><th colspan="2">LSMean Ratio (T/R)</th><th>ANOVA-CV</th></tr><tr><th></th><th></th><th></th><th>Point Estimate</th><th>90% CI(%)</th><th></th></tr><tr><td colspan="6">Pitavastatin</td></tr><tr><td rowspan="2">Cmax</td><td>대조</td><td>20.059</td><td rowspan="2">103.07</td><td rowspan="2">[97.43, 109.03]</td><td rowspan="2">17.77</td></tr><tr><td>시험</td><td>20.675</td></tr><tr><td rowspan="2">AUC_t</td><td>대조</td><td>47.977</td><td rowspan="2">98.79</td><td rowspan="2">[94.44, 103.34]</td><td rowspan="2">14.22</td></tr><tr><td>시험</td><td>47.397</td></tr><tr><td colspan="6">Total Ezetimibe</td></tr><tr><td rowspan="2">Cmax</td><td>대조</td><td>67.420</td><td rowspan="2">90.84</td><td rowspan="2">[84.17, 98.04]</td><td rowspan="2">24.11</td></tr><tr><td>시험</td><td>61.245</td></tr><tr><td rowspan="2">AUC_t</td><td>대조</td><td>558.985</td><td rowspan="2">96.25</td><td rowspan="2">[91.11, 101.67]</td><td rowspan="2">17.32</td></tr><tr><td>시험</td><td>538.007</td></tr></table>
• 안전성 평가 결과
· (이상사례) 15건; 14명(시험군: 9건; 9명, 대조군: 6건; 6명)
- (경증) 10건, (중등증) 2건, (중증) 3건
- (인과관계 평가) 1건(상당히 확실함), 9건(가능함), 5건(가능성 적음)
- (조치) 14건(회복됨/해결됨), 1건(알수없음)
· (중대한 이상 사례) 해당 없음</td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

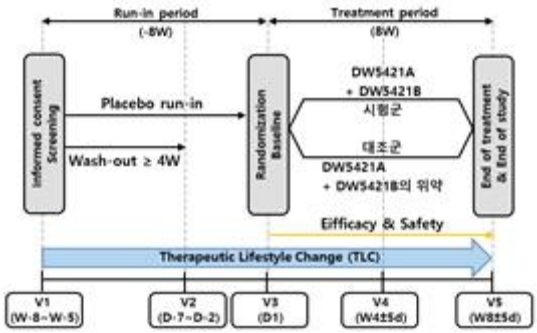
6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 제3상 임상시험 1건 제출(DW5421-301)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 번호	디자인	대상 환자	임상시험용의약품 투여용량, 기간, 방법	평가항목	결과
3상	[DW5421-301] 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에서 DW5421A/DW5421B 병용요법과 DW5421A 단독요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 평행, 제3상				[일차 유효성 평가변수] • 베이스라인(V2) 대비 8주(V5) 시점의 LDL-C 변화율(%) [유효성 평가 결과]	

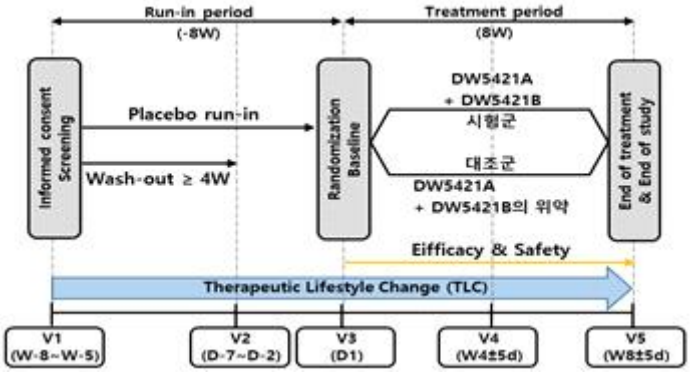
	임상시험(Ver 1.1, 2026.02.26.) ・시험기간 : 2025.04.21.~2025.10.21.(6개월) ・대상 환자군 : 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 총 184명 ・무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 - 도입기 최대 8주 / 치료기 8주  ・시험군(DW5421A/DW5421B) : 피타바스타틴 1mg + 에제티미브 10mg ・대조군(DW5421A) : 피타바스타틴 1mg	• FAS 군에서 단독요법 대비 병용요법 시 통계적으로 유의한 LDL-C 개선 효과 확인 (LS Mean Difference, 95% CI) **FAS** **LS Mean** / **P1+E** / **P1** / **P값** **LDL-C 4주**: **-45.32±2.75%** / **-27.72±2.98%** / **<0.0001** **LDL-C 8주**: **-47.49±2.58%** / **-27.01±2.78%** / **<0.0001** TC 4주: -30.03±1.89% / -16.85±2.05% / <0.0001 TC 8주: -31.68±1.92% / -17.19±2.08% / <0.0001 TG 4주: -11.11±6.60% / -3.22±7.15% / 0.1923 TG 8주: -18.33±4.68% / -7.80±5.03% / 0.0134 HDL-C 4주: 6.99±2.37% / 7.67±2.58% / 0.7522 HDL-C 8주: 7.24±2.24% / 7.09±2.44% / 0.9389 non-HDL-C 4주: -41.77±2.49% / -25.59±2.69% / <0.0001 non-HDL-C 8주: -43.85±2.39% / -25.71±2.57% / <0.0001 Apo A-1 4주: 9.57±2.10% / 9.88±2.30% / 0.8715 Apo A-1 8주: 12.21±2.30% / 12.86±2.52% / 0.7512 Apo B 4주: -37.81±2.35% / -24.03±2.55% / <0.0001 Apo B 8주: -37.94±2.26% / -23.29±2.44% / <0.0001 LDL-C/HDL-C 비율(%) 4주: -48.47±2.66% / -32.31±2.90% / <0.0001 LDL-C/HDL-C 비율(%) 8주: -50.70±2.42% / -31.67±2.62% / <0.0001 TC/HDL-C 비율(%) 4주: -34.28±2.15% / -22.65±2.34% / <0.0001 TC/HDL-C 비율(%) 8주: -36.00±1.95% / -22.89±2.11% / <0.0001 Non-HDL-C/HDL-C 비율(%) 4주: -44.65±2.81% / -29.69±3.06% / <0.0001 Non-HDL-C/HDL-C 비율(%) 8주: -46.96±2.53% / -29.94±2.74% / <0.0001 Apo B/Apo A1 비율(%) 4주: -42.15±2.54% / -29.65±2.76% / <0.0001 Apo B/Apo A1 비율(%) 8주: -43.56±2.28% / -30.97±2.46% / <0.0001 **LDL-C 치료 목표 달성률(%)** • 베이스라인(V2) 대비 8주(V5) 시점(군 간 차이; p=0.0013) - (시험군) 50.55% (46/91명) - (대조군) 33.33% (30/90명) • 베이스라인 대비 4주 시점(군 간 차이; p=0.0004) - (시험군) 53.33% (48/90명) - (대조군) 34.88% (30/86명) ☞ PPS 분석 결과, FAS 결과와 유사

[DW5421-301] (Ver 1.1, 2026.02.26.)

원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에서 DW5421A/DW5421B 병용요법과 DW5421A 단독요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 평행, 제3상 임상시험

- 임상시험 책임연구자 : 고려대학교 안암병원 유철웅 교수
- 임상시험실시기관 : 고려대학교 안암병원 외 16개 기관
- 임상시험 일차목적 : 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자를 대상으로 LDL-C 변화율에 대해 DW5421A 단독요법 대비 DW5421A/DW5421B 병용요법 우월성 입증
- 임상설계 : 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 다기관, 제3상 임상시험

- 치료적 생활습관교정(TLC): 임상시험 전 기간 지속적으로 실시
- 도입기(Run-in period): Visit 2 방문 이전 최소 4주(Fibrates 복용한 경우 최소 6주) 이상 휴약기를 가짐
- 투여기(Treatment period): 심혈관질환 위험요인에 따른 위험도를 층화 요인으로 하여 무작위배정 시점(Visit 3)의 선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 각 투여군 (1:1)에 무작위배정 되어 8주간 이중 눈가림으로 진행



- 임상시험용 의약품, 용법 및 용량:

- 1일 1회씩 2정을 식사와 관계없이 경구 투여함

- 도입기(최소 4주 이상)

· DW5421A의 위약, DW5421B의 위약

- 치료기(8주)

· 시험약: DW5421A, DW5421B의 병용

· 대조약: DW5421A, DW5421B의 위약의 병용

구분	눈가림 여부	투여군	투여방법	투여기간
위약 도입기	단일눈가림	스크리닝 대상자	○□	최소 4주
치료기	이중눈가림	시험군	●■	8주
		대조군	●□	
●: DW5421A		○: DW5421A의 위약		
■: DW5421B		□: DW5421B의 위약		

- 일차 유효성 평가변수 : 베이스라인 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%)

- 이차 유효성 평가변수

- 베이스라인 대비 4주 시점의 LDL-C 변화율

- 베이스라인 대비 4주 및 8주 시점의 지질지표 변화율

· TC, TG, HDL-C, Non-HDL-C, Apo B, Apo A1

· LDL-C/HDL-C 비율, TC/HDL-C 비율, Non-HDL-C/HDL-C 비율. Apo-B/Apo A1 비율

- 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 hs-CRP 수치 변화율

- 4주, 8주 시점의 치료 목표 LDL-C 수치 도달률

위험도 분류*	LDL-C 치료목표*
저위험군	< 160 mg/dL
중등도 위험군	< 130 mg/dL
당뇨병군	< 100 mg/dL
고위험군	< 70 mg/dL
초고위험군	< 55 mg/dL

* LDL-C 치료목표는 이상지질혈증 진료지침(2022)의 위험도 분류에 따름

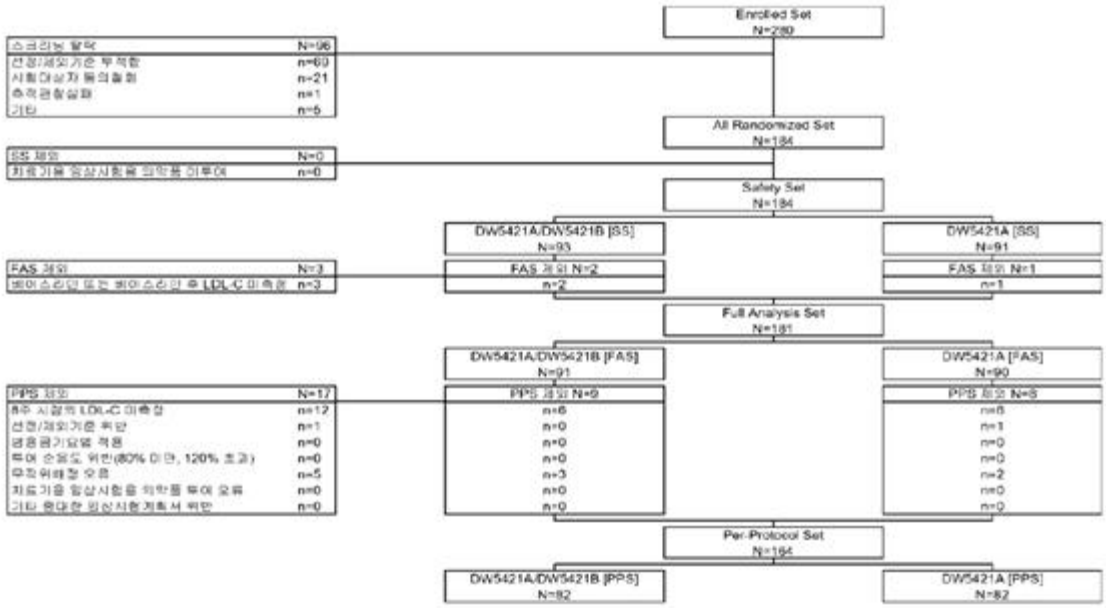


Figure 9.1.1 시험대상자의 임상시험 참여 정보 - Enrolled Set

- 안전성 평가변수: 이상사례, 활력징후, 심전도 검사, 실험실적 검사 AST 또는 ALT ≥ 3×ULN인 시험대상자 비율, CK ≥ 5×ULN 시험대상자 비율
- 목표 시험대상자 수: 총 142명(각 군당 71명, 중도탈락률 15% 고려)

- 스크리닝: 280명
- 스크리닝 탈락: 96명

→ 선정/제외기준 부적합(69명), 시험대상자 동의철회(21명), 추적관찰실패(1명), 기타(5명)

※ (기타) 이상 사례로 인한 연구 중단(16-S-002, 16-S-004, 16-S005, 16-S-009, 16-S-010)

- 무작위배정된 대상자 수: 184명
- 중도탈락 대상자 수 : 3명
- 완료한 대상자 수 : 181명

- 분석군

- (Safety set, 이하 SS) 무작위배정된 총 184명 시험대상자 모두 포함
- (Full analysis set, 이하 FAS) 무작위배정된 시험대상자 총 184명 중 '베이스라인 또는 베이스라인 후 LDL-C 미측정(시험군: 2명, 대조군: 1명; 총 3명) 제외 후 분석
- (Per protocol set, 이하 PPS) 무작위배정된 시험대상자 총 184명 중 20명 제외 후 164명 포함되었으며, 제외 사유는 1) 8주 시점의 LDL-C 미측정 12명(시험군: 6명, 대조군: 6명), 2) 선정/제외기준 위반 1명(대조군 1명), 3) 무작위배정 오류 5명(시험군: 3명, 대조군 2명)

- Visit window 위반 대상자 및 중도 탈락자 등의 자료 처리

- 결측치가 발생한 경우, FAS 유효성 평가 변수는 last observation carried forward (LOCF) 방법으로 결측치를 대체함. 단, 베이스라인 결과를 베이스라인 후 결과를 대체하지 않는다. PPS 분석 및 안전성 분석은 결측치를 대체하지 않고 수집된 대로(Observed Case, OC) 분석함
- 동 임상시험에서의 유효성 평가의 Visit window는 특별한 명시가 없는 이상 다음 표에 정의된 바와 같으며, 정의에 따른 Visit window 위반 사항을 반영한 통계분석이 시행됨

분석 방문	기간	목표일	분석 방문 허용 범위(일)
Visit 3 (Day 1)	Treatment	1	1
Visit 4 (Week 4)	Treatment	29	24 ~ 34
Visit 5 (Week 8)	Treatment	57	52 ~ 62

- 복약 순응도(FAS) : Treatment period 전체 임상시험용 의약품 복약 순응도(%)

- 임상시험용 의약품의 투여군별 전체 투여 순응도 평균(mean±SD)은 DW5421A/DW5421B 군 98.15±3.80%, DW5421A 군 97.58±4.485%로 유사하였으며, 두 군 모두 80% 이상이었음

Table 11.1.1 치료기용 임상시험용 의약품 투여 순응도 - Full Analysis Set

	DW5421A/DW5421B (N=91)	DW5421A (N=90)
전체 투여 순응도(%)[1]		
n	91	90
Mean (SD)	98.15 (3.80)	97.58 (4.45)
Median	100.00	98.23
Min, Max	82.54, 116.07	83.33, 117.86
전체 투여 순응도 그룹		
n	91	90
80% 미만	0	0
80% 이상 120% 이하	91 (100.00)	90 (100.00)
120% 초과	0	0

SD=Standard Deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.
[1]원칙적으로 투여해야 하는 수량 대비 실제 투여한 수량의 비율.
Source Data: Listing 16.2.5.1 Program: t14_4_2_1.sas

- 베이스라인 특성(All randomized set, 184명)

Table 9.2.1 임상시험의 분석 대상군 - All Randomized Set

	DW5421A/DW5421B (N=93) n (%)	DW5421A (N=91) n (%)	합계 (N=184) n (%)
Safety Set	93 (100.00)	91 (100.00)	184 (100.00)
Safety Set 제외	0	0	0
치료기용 임상시험용 의약품 미투여	0	0	0
Full Analysis Set	91 (97.85)	90 (98.90)	181 (98.37)
Full Analysis Set 제외	2 (2.15)	1 (1.10)	3 (1.63)
Safety Set 제외	0	0	0
베이스라인 또는 베이스라인 후 LDL-C 미측정	2 (2.15)	1 (1.10)	3 (1.63)
Per-Protocol Set	82 (88.17)	82 (90.11)	164 (89.13)
Per-Protocol Set 제외	11 (11.83)	9 (9.89)	20 (10.87)
Full Analysis Set 제외	2 (2.15)	1 (1.10)	3 (1.63)
8주 시점의 LDL-C 미측정	6 (6.45)	6 (6.59)	12 (6.52)
선정/제외기준 위반	0	1 (1.10)	1 (0.54)
병용금기요법 적용	0	0	0
투여 순응도 위반	0	0	0
무작위배정 오류	3 (3.23)	2 (2.20)	5 (2.72)
치료기용 임상시험용 의약품 투여 오류	0	0	0
기타 중대한 임상시험계획서 위반	0	0	0

LDL-C=Low Density Lipoprotein-Cholesterol.
한 대상자에서 분석군별 여러 제외사유가 발생될 수 있음.
Source Data: Listing 16.2.3 Program: t14_1_2.sas

<유효성 평가결과>

- **평가방법**

- 지질 변수 및 기타 변수들에 대한 중앙 검사실(Central lab)을 이용한 각 시점별 변화 및 목표 달성율 평가

- 결과값을 직접 수집하되, LDL-C 결과값이 없는 경우, Friedewald 공식을 사용한 결과값으로 대체 가능하도록 설정

- **일차 유효성 평가변수: 베이스라인(V2) 대비 8주(V5) 시점의 LDL-C 수치 변화율(%)**
  - 베이스라인 시점의 LDL-C 수치 및 층화요인(심혈관 질환 위험군 분류)을 공변량으로 포함하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시함
    - **DW5421A/DW5421B (피타바스타틴 1mg + 에제티미브 10mg) vs. DW5421A (피타바스타틴 1mg)**
      - (FAS) 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 변화율(LSM±SE)은 DW5421A/DW5421B군 -47.49±2.58%, DW5421A 군 -27.01±2.78%였음. 이에 따른 군간 LDL-C 변화율 차이는 -20.48% (95% CI; -25.07~-15.89)로 통계적으로 유의한 결과를 보여 DW5421A군 대비 DW5421A/DW5421B 군의 LDL-C 변화율에 대한 우월성을 입증(p<0.0001)

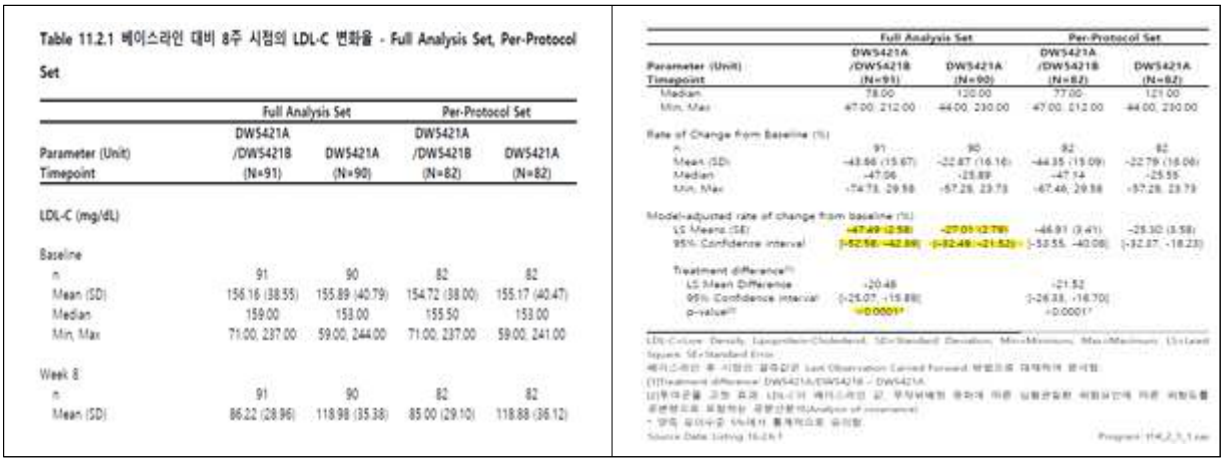


Table 11.2.1 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 변화율 - Full Analysis Set, Per-Protocol Set

Parameter (Unit) / Timepoint	Full Analysis Set: DW5421A /DW5421B (N=91)	Full Analysis Set: DW5421A (N=90)	Per-Protocol Set: DW5421A /DW5421B (N=82)	Per-Protocol Set: DW5421A (N=82)
LDL-C (mg/dL)				
Baseline				
n	91	90	82	82
Mean (SD)	156.16 (38.55)	155.89 (40.79)	154.72 (38.00)	155.17 (40.47)
Median	159.00	153.00	155.50	153.00
Min, Max	71.00, 237.00	59.00, 244.00	71.00, 237.00	59.00, 241.00
Week 8				
n	91	90	82	82
Mean (SD)	86.22 (28.96)	118.98 (35.38)	85.00 (29.10)	118.88 (36.12)
Rate of Change from Baseline (%)				
n	91	90	82	82
Mean (SD)	-43.66 (15.67)	-22.87 (16.14)	-44.35 (15.09)	-22.79 (16.06)
Median	-47.06	-25.89	-47.14	-25.55
Min, Max	-74.73, 29.58	-67.28, 23.73	-67.46, 29.58	-57.28, 23.73
Model-adjusted rate of change from baseline (%)				
LS Means (SE)	-47.49 (2.58)	-27.01 (2.78)	-46.91 (3.41)	-25.30 (3.58)
95% Confidence interval	(-52.58, -42.39)	(-32.49, -21.52)	(-53.55, -40.08)	(-32.37, -18.23)
Treatment difference[1]				
LS Mean Difference	-20.48		-21.52	
95% Confidence interval	(-25.07, -15.89)		(-26.33, -16.70)	
p-value[2]	<.0001		<.0001	

LDL-C=Low Density Lipoprotein-Cholesterol, SE=Standard Deviation, Min=Minimum, Max=Maximum, LS=Least Square, SE=Standard Error
베이스라인 후 시점의 결측값은 Last Observation Carried Forward 방법으로 대체하여 분석함
(1)Treatment difference: DW5421A/DW5421B - DW5421A
(2)투여군을 고정 효과, LDL-C의 베이스라인 값, 무작위배정 층화에 따른 심혈관질환 위험요인에 따른 위험도를 공변량으로 포함하는 공분산분석(Analysis of covariance)
* 양측 유의수준 5%에서 통계적으로 유의함.
Source Data: Listing 16.2.6.1

Program: t14_2_1_1.sas

  - (PPS) FAS 결과와 유사하였음(p<0.0001)

- 이차 유효성 평가변수:
  - 피타바스타틴/에제티미브 1/10mg 투여군은 피타바스타틴 1mg 투여군 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화량, 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, Non-HDL-C, Apo B 변화율(%) 4주 및 8주 투여 후 TG 변화율(%) 등에 대해서 통계적으로 유의한 지질 개선 효과를 나타내었음
  - 4주, 8주 시점의 LDL-C 치료 목표 도달률(%)에 대해서 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 심혈관질환 위험 요인에 따른 위험도 별 치료 목표 달성률이 확인되지 않음

표. 이차평가변수 결과 요약표(FAS)

FAS		변화율(%)			
		LS Mean±SE		LS Mean difference (95% CI)	
		PTV+EZE	PTV		
LDL-C	4주	-45.32±2.75	-27.72±2.98	-17.60	<0.0001
	8주	-47.49±2.58	-27.01±2.78	-20.48	<0.0001
TC	4주	-30.03±1.89	-16.85±2.05	-13.19	<0.0001
	8주	-31.68±1.92	-17.19±2.08	-14.50	<0.0001
TG	4주	-11.11±6.60	-3.22±7.15	-7.89	0.1923
	8주	-18.33±4.68	-7.80±5.03	-10.53	0.0134
HDL-C	4주	6.99±2.37	7.67±2.58	-0.68	0.7522
	8주	7.24±2.24	7.09±2.44	0.15	0.9389
non HDL-C	4주	-41.77±2.49	-25.59±2.69	-16.18	<0.0001
	8주	-43.85±2.39	-25.71±2.57	-18.14	<0.0001
Apo A1	4주	9.57±2.10	9.88±2.30	-0.31	0.8715
	8주	12.21±2.30	12.86±2.52	-0.66	0.7512
Apo B	4주	-37.81±2.35	-24.03±2.55	-13.79	<0.0001
	8주	-37.94±2.26	-23.29±2.44	-14.66	<0.0001

LDL-C/ HDL-C 비율(%)	4주	-48.47±2.66	-32.31±2.90	-16.16	<0.0001
	8주	-50.70±2.42	-31.67±2.62	-19.03	<0.0001
TC/ HDL-C 비율(%)	4주	-34.28±2.15	-22.65±2.34	-11.64	<0.0001
	8주	-36.00±1.95	-22.89±2.11	-13.11	<0.0001
Non HDL-C/ HDL-C 비율(%)	4주	-44.65±2.81	-29.69±3.06	-14.97	<0.0001
	8주	-46.96±2.53	-29.94±2.74	-17.02	<0.0001
Apo B/ Apo A1 비율(%)	4주	-42.15±2.54	-29.65±2.76	-12.50	<0.0001
	8주	-43.56±2.28	-30.97±2.46	-12.59	<0.0001
hs-CRP	4주	39.72±75.97	122.74±81.71	-83.02	0.2380
	8주	4.41±112.89	138.83±120.77	-134.42	0.1921

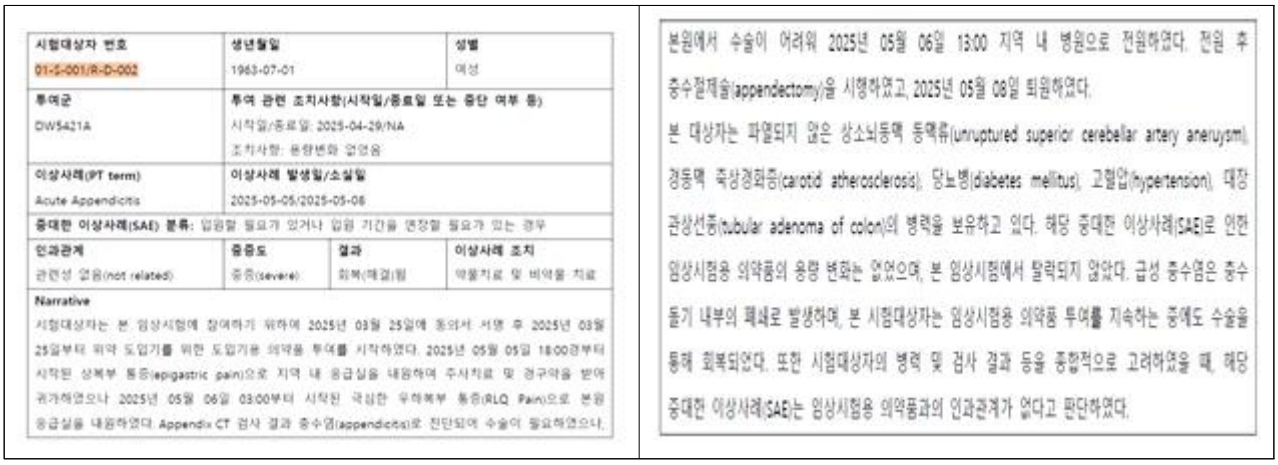
표. 임상시험용의약품 투여 후 4주, 8주 시점의 위험도에 따른 치료목표 달성률(FAS)

FAS	기간	달성률 % (n)		p-value
		PTV+EZE	PTV	
LDL-C goal	4주	53.33% (48)	34.88% (30)	0.0004
	8주	50.55% (46)	33.33% (30)	0.0013

<안전성 평가결과>

- 전체 이상사례 발현율(TEAE)은 16.30%(30/184명, 38건)이었으며, DW5421A/DW5421B 군 15.05% (14/93명, 17건), DW5421A 군 17.58%(16/91명, 21건)이었음. 중대한 이상사례는 DW5421A 군에서만 1건 발생하였으며, '입원 또는 입원기간의 연장'에 해당하였음. 이 외 중대한 약물이상반응, 중도탈락의 원인이 된 이상사례 및 사망의 원인이 된 이상사례는 모든 군에서 발생하지 않음

- 이상사례(TEAE): DW5421A 군에서는 '비인두염' 가 2.20% (2/91 명)로 가장 높은 발생률을 보였으며, 그 외 이상사례(TEAE)는 각 군에서 1건씩 발생함. DW5421A/DW5421B 군에서는 '관절통', '척추 협착증', '건염' 등의 다양한 이상사례가 확인되었으며, DW5421A 군에서는 '추간 디스크 장애', '다리 불편함', '근육 경련', '요산량 감소', 등의 이상사례가 보고되었음.
- 약물이상반응(ADR): DW5421A/DW5421B 군에서 '가려움증', '두드러기', '치통', DW5421A 군에서 '심계항진'각 1건으로 확인되었고, 모두 인과관계 측면에서 '가능함(possibly related)'로 분류됨
- 중대한 이상사례(SAE): DW5421A 군에서 맹장염 1건이 발생했으며(1.10% (1/91명)), DW5421A/DW5421B 군에서는 중대한 이상사례가 발생하지 않았음.



시험대상자 번호	생년월일	성별
01-S-001/R-D-002	1963-07-01	여성
투여군	투여 관련 조치사항(시작일/종료일 또는 중단 여부 등)	
DW5421A	시작일/종료일: 2025-04-29/NA 조치사항: 용량변화 없음	
이상사례(PT term)	이상사례 발생일/소실일	
Acute Appendicitis	2025-05-05/2025-05-06	
중대한 이상사례(SAE) 분류: 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우		
인과관계	중증도	결과	이상사례 조치
관련성 없음(not related)	중증(severe)	회복(해결)됨	약물치료 및 비약물 치료

Narrative

시험대상자는 본 임상시험에 참여하기 위하여 2025년 03월 25일에 동의서 서명 후 2025년 03월 25일부터 위약 도입기를 위한 도입기용 의약품 투여를 시작하였다. 2025년 05월 05일 18:00경부터 시작된 상복부 통증(epigastric pain)으로 지역 내 응급실을 내원하여 주사치료 및 경구약을 받아 귀가하였으나 2025년 05월 06일 03:00부터 시작된 극심한 우하복부 통증(RLQ Pain)으로 본원 응급실을 내원하였다. Appendix CT 검사 결과 충수염(appendicitis)로 진단되어 수술이 필요하였으나,

본원에서 수술이 어려워 2025년 05월 06일 13:00 지역 내 병원으로 전원하였다. 전원 후 충수절제술(appendectomy)을 시행하였고, 2025년 05월 08일 퇴원하였다.

본 대상자는 파열되지 않은 상소뇌동맥 동맥류(unruptured superior cerebellar artery aneurysm), 경동맥 죽상경화증(carotid atherosclerosis), 당뇨병(diabetes mellitus), 고혈압(hypertension), 대장 관상선종(tubular adenoma of colon)의 병력을 보유하고 있다. 해당 중대한 이상사례(SAE)로 인한 임상시험용 의약품의 용량 변화는 없었으며, 본 임상시험에서 탈락되지 않았다. 급성 충수염은 충수 돌기 내부의 폐쇄로 발생하며, 본 시험대상자는 임상시험용 의약품 투여를 지속하는 중에도 수술을 통해 회복되었다. 또한 시험대상자의 병력 및 검사 결과 등을 종합적으로 고려하였을 때, 해당 중대한 이상사례(SAE)는 임상시험용 의약품과의 인과관계가 없다고 판단하였다.

- 중도탈락의 원인이 된 이상사례 및 사망의 원인이 된 이상사례는 없었음.

- 이 외 혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 혈액응고 검사, 요 검사, 활력징후 안전성 평가, 심전도 검사, ALT 또는 AST ≥ 3 x ULN, CK ≥ 10 x ULN 사례에서 임상적으로 유의할 만한 결과는 관찰되지 않았음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자 대상으로 한 제3상 임상시험에서 피타바스타틴 1mg, 에제티미브 10mg 병용투여 시 피타바스타틴 1mg 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 우월성을 보였음(군간 차 -20.48%, 95% 신뢰구간; -25.07~-15.89)). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군 및 대조군 간 유사하였으며 새롭게 확인된 안전성 프로파일은 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자 대상으로 한 제3상 임상시험에서 DW5421A(피타바스타틴 1mg) 및 DW5421B(에제티미브 10mg) 병용요법은 DW5421A(피타바스타틴 1mg) 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음(심혈관질환 층화인자에 대한 하위 분석 결과 전체 환자 그룹과 동일한 경향성을 보임)
  - DW5421A 및 DW5421B 병용 투여군은 피타바스타틴 1mg 투여군 대비 4주 투여 후 LDL-C 변화율(%), 4주 및 8주 TC, HDL-C, Apo B 변화율에 대해서 통계적으로 유의한 지질 개선 효과를 나타내었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 타바로젯정2/10, 4/10밀리그램, 대원제약(주), 2023.05.25.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	대원제약(주)	**허가일**	2026-05-20
제품명	타바로젯정1/10밀리그램 (피타바스타틴칼슘, 에제티미브)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 3.0, 26.04.28.
주성분 및 함량	피타바스타틴칼슘 1mg/에제티미브 10mg		
효능·효과	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 근육병증/횡문근융해증 · 면역매개 괴사성 근병증 · 간장애 · 혈소판감소증/혈소판 수 감소 · 간질성 폐질환	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	· 첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
해당없음	해당없음	해당없음
3. 중요한 부족정보		
· 임부 및 수유부 · 소아 · 고령자 · 간장애 환자 · 신장애 환자 · 장기 투여	조사계획명/일정	· 첨부문서(안)

* 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)