의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-12-15</td><td>접수번호</td><td>202502234421</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">안국약품(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">페바로젯정1/10밀리그램(피타바스타틴, 에제티미브)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">피타바스타틴칼슘([redacted]), 에제티미브([redacted])</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">(필름코팅정)
1정(162.0밀리그램) 중 피타바스타틴칼슘 1.0밀리그램. 에제티미브 10.0밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026-04-20</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">해당사항 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>최지연 주무관, 우나리 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
첨단의약품품질심사1과
사전상담과
약효동등성과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이동한 심사원, 서현옥 연구관, 김소희 과장
(기시) 박민경 심사원, 박은혜 연구관, 우선욱 과장
(통계) 윤미숙 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장
(동등성) 이주현 심사원, 윤나영 연구관, 도원임 과장
(RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP
담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 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 1/10 ~ 2/10mg 이 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, 피타바스타틴칼슘의 초회용량으로 1 일 1 밀리그램이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 초회용량으로 1/10mg 이 권장된다. 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

1) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 1/10mg
피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 153 명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 시험은 8 주간의 도입기와 8 주간의 투여기로 구성되었다.
(1) 8주간의 투여기간 동안 수집된 전체 이상사례
8주간의 투여기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 153명에서 보고된 이상사례 발생률은 9.80%(15/153명, 25건)이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 1.31%(2/153명, 2건)였다. 해당 기간 수집된 전체 이상사례를 MedDRA SOC에 따라 분류하여 기재하였다.
&표 1& 이 약의 3상 임상시험에서 8주간의 투여기간 동안 확인된 약물이상반응

신체기관별 이상반응 (SOC/PT)	피타바스타틴 단독투여군(N=76)	피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군 (N=77)
	1mg	1/10mg
	N (%)	N (%)
각종 눈 장애		
혈관 신생성 연령-관련 황반 변성	0(0.00)	1(1.30)
각종 신경계 장애		
어지러움	1(1.32)	1(1.30)
체위성 어지러움	0(0.00)	1(1.30)
두통	1(1.32)	0(0.00)
각종 심장 장애		
관상 동맥 협착	1(1.32)	0(0.00)
각종 위장관 장애		

복통	0(0.00)	1(1.30)
위염	1(1.32)	0(0.00)
구역	1(1.32)	0(0.00)
각종 정신 장애		
불면	1(1.32)	0(0.00)
감염 및 기생충 감염		
비인두염	1(1.32)	0(0.00)
비염	1(1.32)	0(0.00)
근골격 및 결합 조직 장애		
관절통	1(1.32)	0(0.00)
손상, 중독 및 시술 합병증		
타박상	1(1.32)	0(0.00)
여러 물질에 대한 독성	1(1.32)	0(0.00)
임상 검사		
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	1(1.32)	1(1.30)*
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1(1.32)*	0(0.00)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
무력증	1(1.32)	0(0.00)
흉부 불편감	1(1.32)	0(0.00)
피부 및 피하 조직 장애		
지루성 피부염	1(1.32)	0(0.00)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	1(1.32)	1(1.30)
MedDRA(ver. 28.0)		

* 보고된 이상사례 중 연구자가 이 약과 관련 있다고 판단한 약물이상반응

2) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 2/10mg, 4/10mg

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 269명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 요인설계 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 시험은 8주간의 치료기와 12주간의 연장기로 구성되었다.

(1) 8주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

8주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 269명에서 보고된 이상사례 발생률은 20.82%(56/269명, 82건)이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 6.69%(18/269명, 24건)였다. 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p&0.05). 약물이상반응을 MedDRA SOC에 따라 분류하여 &표 2&에 정리하였다.

&표 2& 이 약의 3상 임상시험에서 8주간의 치료기간 동안 확인된 약물이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴 단독투여군(N=133)		피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군(N=136)	
	2mg (N=66)	4mg (N=67)	2/10mg (N=69)	4/10mg (N=67)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
각종 위장관 장애				
복통	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
설사	0 (0%)	1 (1.49%)	0 (0%)	0 (0%)
입 건조	0 (0%)	1 (1.49%)	0 (0%)	0 (0%)
고창	1 (1.52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
위 식도 역류 질환	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
치통	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)

임상 검사				
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	1 (1.49%)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
무력증	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
흉부 불편감	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
피로	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
근골격 및 결합 조직 장애				
근육통	0 (0%)	1 (1.49%)	1 (1.45%)	0 (0%)
각종 신경계 장애				
미각 이상	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
두통	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
피부 및 피하 조직 장애				
두드러기	0 (0%)	2 (2.99%)	0 (0%)	0 (0%)
귀 및 미로 장애				
현훈	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
각종 정신 장애				
불면	1 (1.52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
호흡 곤란	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
* MedDRA(ver. 25.0)				

(2) 12주간의 연장기 동안 수집된 약물이상반응

공개 연장 연구 기간 동안 안전성 평가 대상자 149명에서 보고된 이상사례 발생률은 22.82%(34/149명, 47건)였다. 이 중 약물이상반응 발생률은 3.36%(5/149명, 8건)였으며, 피부 및 피하 조직 장애(접촉 피부염 1건, 두드러기 1건) 2건, 임상검사(알라닌 아미노 전이 효소 증가 1건, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 1건) 2건, 각종 신경계 장애(어지러움 1건, 감각저하 1건) 2건, 각종 위장관 장애(변비) 1건, 전신 장애 및 투여 부위 병태(건조증) 1건으로 확인되었다.

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 상승 등을 수반하는 간기능 장애, 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-GT 상승, ALP 상승, LDH 상승이 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 혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 쿰스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.
(10) 신장 : 드물게 빈뇨, BUN 상승, 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 CPK 상승, 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)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 3&에 나타내었다.

&표 3*& 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
근-골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		

기침	2.1	2.3
* &표4&에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.		

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 4 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 4&에 나타내었다.

&표 4*& 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 같

다 (≥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, 크레아틴 포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해('4. 일반적 주의'항 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염, 피부 점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(라이엘 증후군), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물반응(DRESS), 다형성 홍반을 포함한 중증 피부 이상 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 시작하는 데 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 병용투여에 의해 횡문근융해는 매우 드물게 보고되었다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 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(Cmax 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 발현, 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 Cmax 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 건강한 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/1.73m^2) 1 명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12 배 증가하였다. 12 명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2 주기 교차시험에서, 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 투여중 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

(1) 피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg 병용투여와 이 약(피타바스타틴칼슘 1mg/에제티미브 10mg) 단독투여시의 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70명을 대상으로 실시된 제 1상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에제티미브(total)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목치인 AUCt 및 Cmax의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이내로서 이 약 투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

(2) 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여와 피타바스타틴칼슘 4mg/에제티미브 10mg 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70명을 대상으로 실시된 제 1상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에제티미브(total)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목치인 AUCt 및 Cmax의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이내로서 피타바스타틴칼슘 4mg/에제티미브 10mg 단독투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

(3) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용 반복투여 시 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 48명을 대상으로 실시된 제 1상 임상시험에서 피타바스타틴은 단독투여 대비 병용투여시 $AUC_{\tau,ss}$ 및 $C_{max,ss}$ 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이내였고 총 에제티미브는 단독투여 대비 병용 투여 후에 경미하게 증가하는 경향을 보였으나, 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

2) 임상시험 정보

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성 평가를 위해 총 2건의 3상 임상시험이 수행되었다.

(1) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 1/10mg

원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용요법과 피타바스타틴칼슘 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 제 3상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주의 도입기와 8주의 투여기로 구성되었다. 대상자는 피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군), 피타바스타틴칼슘 1mg 단독투여군(대조군)에 1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였다.

1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든

군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(&표5& 참조).

&표 5& 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

LDL-C 변화율(%)	피타바스타틴칼슘 1mg 단독투여군 (n=75)	피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군 (n=77)
변화율(Mean±SD)	-27.25±17.06	-46.66±13.62
변화율 중간값 (최소, 최대)	-29.03 (-63.92, 25.93)	-46.22 (-77.50, -8.46)
p-value	-	&0.0001[1]
[1] 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과		
변화율(LSmean±SE)	-27.74±2.14	-48.05±2.16
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference±SE) [95% 신뢰구간]	-	-20.31% (-25.12, -15.50)
p-value	-	&0.0001[2]
[2] 투여군, 층화요인(이상지질혈증 진료지침 제5판 위험군 분류를 고려하여 무작위배정 시 설정된 5개의 층화그룹), 시점(각 방문), 투여군과 시점간 교호작용, 베이스라인 LDL-C를 고정효과(Fixed effect)로 하는 MMRM		

(2) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 2/10mg, 4/10mg

원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용요법과 피타바스타틴칼슘 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 요인설계 제 3상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주의 치료기와 12주의 연장기로 구성되었다. 대상자는 피타바스타틴칼슘 2mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군1), 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군2), 피타바스타틴칼슘 2mg 단독투여군(대조군1), 피티바스타틴칼슘 4mg 단독투여군(대조군2)에 1:1:1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였다.

1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(&표6& 참조).

&표6& 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

LDL-C 변화율(%)	피타바스타틴칼슘 2mg 단독투여군 (N=65)	피타바스타틴칼슘 2mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군 (N=64)	피타바스타틴칼슘 4mg 단독투여군 (N=64)	피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군 (N=63)
변화율(Mean±SD)	-37.88±11.97	-49.08±15.32	-42.00±9.72	-56.66±12.30
변화율 중간값 (최소, 최대)	-38.32 (-69.93, -9.43)	-52.31 (-67.66, 12.75)	-43.06 (-68.94, -20.33)	-58.48 (-75.71, 2.44)
p-value	-	&0.0001 [1]	-	&0.0001 [1]
[1] 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과				
변화율(LSmean±SE)	-37.89±1.80	-49.06±1.83	-42.21±1.53	-56.64±1.52
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference±SE) [95% 신뢰구간])		-11.17±2.46 (-16.04, -6.30)		-14.43±2.00 (-18.40, -10.46)
p-value		&0.0001 [2]		&0.0001 [2]

[2] 투여군 간 비교를 위한 Mixed Effect Model Repeated Measure with REML, unstructured variance covariance matrix (투여군, 층화요인(NCEP ATP III guideline 에 따른 그룹), 시점(각 방문), 투여군과 시점간 교호작용 베이스라인 LDL-C)

8주 간의 치료기 완료 후 NCEP ATP III guideline의 위험군 분류에 따라 목표 LDL-C 수치에 도달하여 안정적으로 연장 연구의 의약품 투여가 가능한 것으로 확인된 대상자에 한해 12주 간의 연장연구를 실시하였다. 대상자 중 피타바스타틴칼슘 단독투여군은 피타바스타틴칼슘 용량에 따라 이에 상응하는 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여군으로 전환하였으며, 기존 병용투여군은 동일하게 투여하였다.

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 1 일 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 Escherichia coli 에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.

(3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1 일 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, 안국약품(주), 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 40

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항(업체 요청에 의해 세부사항 비공개)

○ 주성분명: 피타바스타틴칼슘

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]

- 소재지: [redacted]

○ 주성분명: 에제티미브

- 등록번호: [redacted]
- 제조소 명칭: [redacted]
- 소재지: [redacted]

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	2025-12-15		
보완요청일자	2026-03-17	2026-02-12	2026-03-11
보완접수일자	2026-03-19	2026-03-23	2026-03-24
최종처리일자	2026-04-20	2026-04-14	2026-04-13

[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

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

<table>
<tr><td rowspan="3">구분 ＼ 제출자료</td><td colspan="30">자 료 번 호 주1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td colspan="16">2</td><td colspan="4">3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="6">5</td><td colspan="2">6</td><td rowspan="2">7</td><td rowspan="2">8</td><td rowspan="2">비 고</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="8">나</td><td colspan="2">가</td><td colspan="2">나</td><td rowspan="2">가</td><td rowspan="2">나</td><td rowspan="2">다</td><td rowspan="2">라</td><td rowspan="2">마</td><td rowspan="2">바</td><td rowspan="2">가</td><td rowspan="2">나</td><td rowspan="2">다</td><td rowspan="2">라</td><td rowspan="2">가</td><td rowspan="2">나</td></tr>
<tr><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>1)</td><td>2)</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td>○</td><td>※</td><td>※</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>×</td><td>△</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>△</td><td>※</td><td>※</td><td>※</td><td>-</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td colspan="8">DMF 자료로 갈음</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="31">주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표 4 의약품 임상시험 관리기준에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가 품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다. (예 : 100㎎정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복약 순응도를 높이기 위하여 200㎎정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)</td></tr>
</table>

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 국내 기허가 된 피타바스타틴/에제티미브 복합제(페바로젯정 2/10, 4/10mg)를 근거로 저함량(1/10mg) 복합제를 개발하고자 함
- 동 품목은 품목허가를 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료로 생물학적동등성시험 자료와 치료적 확증 3상 임상시험자료를 제출하였음
  - 신청 품목과 대조약1(피타바스타틴 1mg), 대조약2(에제티미브 10mg) 병용 투여 시 생물학적동등성시험 결과 동등하였음. 약효동등성과 검토회신(적합)
  - 국내 기허가된 피타바스타틴/에제티미브 복합제를 근거로 추가적인 독성시험, 약리작용에 관한 자료 및 DDI 자료는 요구되지 않을 것으로 사료됨
- 임상시험성적에 관한 자료
  - 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 C23041(피타바스타틴 1mg) 및 C23042(에제티미브 10mg) 병용요법은 C23041(피타바스타틴 1mg) 단독 투여 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음
  - C23041 및 C23042 병용 투여군은 C23041 투여군 대비 4주 투여 후 LDL-C 변화율(%), 4주 및 8주 투여 후 TC, Non-HDL-C, ApoB 변화율, 8주 투여 후 TG, HDL-C, Apo A-1 변화율에 대해서 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 나타내었음
- 신청한 허가사항과 관련하여, 최신 허가사항을 업데이트 하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 페바로젯정1/10밀리그램(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)
- 약리작용 기전
  - 에제티미브: 소장 융모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제
  - 피타바스타틴: HMG CoA 환원효소 저해제로 간의 콜레스테롤 합성을 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목인 페바로젯정1/10밀리그램은 피타바스타틴과 에제티미브를 함유하는 이상지질혈증 치료 복합제이다.
- 국내·외의 이상지질혈증 치료지침은 심혈관 질환의 발생을 예방하기 위하여 LDL-C 를 환자의 기저 위험도에 따라 다양한 수준으로 낮추는 데 초점을 맞추고 있다. NCEP ATP Ⅲ에서는 관상동맥심질환의 위험도를 고려하여 LDL-C를 적정한 수준으로 낮추도록 권고하고 있는데, 이에 따르면 고위험군의 환자들의 경우 LDL-C 100mg/dL 미만으로 목표치를 설정하고 있다. 근래에는 국내외에서 이상지질혈증에 대한 새로운 진료지침이 발표되었다. 2018년 American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) 진료지침과 2019년 European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society(EAS) 진료지침의 공통점은 고위험군 또는 초고위험군 환자에서는 기존보다 LDL-C 목표치를 하향 조정할 것을 권고하여 LDL-C를 최대한 낮추자는 것이었다. 2022년 개정된 한국지질·동맥경화학회의 이상지질혈증 진료지침 제 5판에서도 관상동맥질환을 가지고 있는 환자에 대해 LDL-C 목표 수치를 기존의 70mg/dL 미만에서 55mg/dL 미만으로 낮추었으며, 기저치보다 50% 이상 낮추도록 권고하였다. 이 진료지침에서는 새로운 심혈관질환 위험도 분류

를 제시하여 그에 따른 약물 치료 알고리즘이 변경되었고, Ezetimibe 권고 등급이 상향되었다. 중등도 위험군(주요 심혈관질환 위험 인자 2개 이상)과 저위험군(주요 심혈관질환 위험 인자 1개 이하)의 경우, 수주 혹은 수개월 동안 생활습관 관리를 시행한 뒤에도 LDL-C 농도가 높을 경우 Statin 투약을 고려하는 것으로 권고하고 있다.

- Statin과 Ezetimibe 복합제는 이미 다양하게 개발되어 시중에 다수 시판 중이나, 최근에는 Rosuvastatin Calcium/Ezetimibe 2.5/10mg 및 Atorvastatin Calcium/Ezetimibe 5/10mg와 같은 저용량 Statin 약물과 Ezetimibe 복합제의 개발도 점차 확대되고 있다. 저・중등도 위험군 환자 및 고령 환자 등에 대해 저용량 Statin 과 Ezetimibe를 병용 투여함으로써 LDL-C 개선 효능은 유사하면서 부작용에 대한 부담을 줄일 수 있다. 더불어, 2022 한국지질동맥경화학회 이상지질혈증 진료지침에 따르면, 한국인을 포함한 아시아인에서는 서양인에 비해 동일한 용량의 Statin 투여 시에도 LDL-C 강하 효과가 더 우수하여 서양인에 비해 적은 용량으로 LDL-C 목표 수치에 도달할 수 있어, 미국 진료지침에서 제시된 Statin 용량보다 적은 용량으로 치료를 시작할 수 있다(I, A).
- 한 연구에서는 Pitavastatin 1mg와 Ezetimibe 병용 요법이 근육 장애로 인해 Statin 요법을 적용하기 어려운 고콜레스테롤혈증 환자에게 효과적인 치료법이 될 수 있음을 제시하고 있다. 또한, 목표 LDL-C 수치를 달성하지 못한 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 Pitavastatin 1mg 또는 Atorvastatin 10mg 과 Ezetimibe 10mg 병용 투여와 Pitavastatin 2mg 또는 Atorvastatin 20mg 단독 투여를 비교한 결과, LDL-C 감소율은 각각 -24.6%, -10.9%로, Statin과 Ezetimibe 와 병용 요법 시, 두 배 용량의 Statin 투여 시 보다 더 높은 LDL-C 감소 효과를 보였다. PROOF STUDY 문헌에 따르면 단일제(Pitavastatin 1, 2, 4mg)의 8주 투여 후 LDL-C 변화율은 각각 약 -31%, -39%, -44% 이었다. 안국약품이 2023년도에 개발한 페바로젯정 4/10 밀리그램 및 2/10 밀리그램 임상 3상 시험을 참고하면 8주 투여 후 복합제(4/10mg, 2/10mg) 및 단일제(4mg, 2mg) 각각의 LDL-C 변화율은 약 -57%, -49% 및 -42%, -38%이었다.
- 이를 근거로 Pitavastatin Calcium 1mg + Ezetimibe 10mg 복합제는 Pitavastatin Calcium 단일제 대비 우월한 LDL-C 강하 효과가 기대되며, 고지혈증 및 고콜레스테롤혈증 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 도움이 될 것으로 사료되어 안국약품㈜은 Pitavastatin/Ezetimibe 1/10mg 복합제를 개발하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이상지질혈증 진단기준(2022 이상지질혈증 치료지침, 제5판)

표 2-1. 한국인의 이상지질혈증 진단 기준

LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	
매우 높음	≥190
높음	160-189
경계	130-159
정상	100-129
적정	<100
총콜레스테롤 (mg/dL)	
높음	≥240
경계	200-239
적정	<200
중성지방 (mg/dL)	
매우 높음	≥500
높음	200-499
경계	150-199
적정	<150

- 이상지질혈증 치료 기준



위험도	LDL 콜레스테롤	non-HDL 콜레스테롤
관상동맥질환*	< 55	< 85
죽상경화성 허혈뇌졸중 및 혈과성 뇌허혈발작* 경동맥질환* 말초동맥질환* 복부대동맥류* 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자* 또는 표적장기손상을 동반한 경우)†	< 70	< 100
당뇨병(유병기간 10년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자*가 없는 경우)	< 100	< 130
중등도 위험군(주요 심혈관질환 위험인자* 2개 이상)	< 130	< 160
저위험군(주요 심혈관질환 위험인자* 1개 이하)	< 160	< 190

*LDL 콜레스테롤 기저치 대비 50% 이상 감소 시기는 3일 동시에 권고
†연령(남자 ≥45세, 여자 ≥55세), 조기 심혈관질환 일별 가족력, 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치(<40 mg/dL)
‡) 급성심근경색증은 기저치 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 스타틴을 투여
§) 표적장기손상(albuminuria, 만성콩팥병(추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만), 망막병증, 신경병증, 좌심실비후 또는 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자)* 를 동반한 당뇨병의 경우 LDL 콜레스테롤 목표치 <55 mg/dL 선택적 고려 가능

- **이상지질혈증 약물요법**

내용	권고등급	근거수준
이상지질혈증 치료의 일차 목표로 LDL 콜레스테롤을 권고한다.	I	A
LDL 콜레스테롤을 목표 수치로 조절 후 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤 조절을 고려한다.	IIa	A
스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약제이며 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절할 것을 권고한다.	I	A
급성심근경색증의 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투여할 것을 권고한다.	I	A
내약 가능한 최대 용량의 스타틴을 사용하더라도 목표 LDL 콜레스테롤에 도달하지 못하는 경우 병용요법으로 에제티미브를 사용할 것을 권고한다.	I	B
죽상경화성 심혈관질환이 있는 환자에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 수치가 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제 병용을 고려한다.	IIa	A
스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 담즙산 결합수지 병용을 고려할 수 있다.	IIb	C
LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달하기 위하여 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 권고하지 않는다.	III	A
저위험군 또는 중간위험군에서는 수주 또는 수개월 동안의 치료적 생활습관개선 노력에도 LDL 콜레스테롤 수치가 치료 기준치 이상으로 높게 유지되면 약물치료 시작을 고려한다.	IIa	B
중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관개선을 시작할 것을 권고한다.	I	A
중성지방이 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방 조절을 위한 약제로 피브린산 유도체를 고려한다.	IIa	A
중성지방이 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방 조절을 위한 약제는 오메가-3 지방산을 고려한다.	IIa	A
중성지방이 200–499 mg/dL 인 경우, 먼저 일차적인 치료 목표는 계산된 심혈관계 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추는 것이며, 이를 위해서 우선적으로 치료적 생활습관 개선 및 스타틴 약물치료를 권고한다.	I	A
중성지방이 200–499 mg/dL 인 경우, LDL 콜레스테롤 목표 달성 후 중성지방이 200 mg/dL 이상이거나 non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면 약물 치료를 고려한다.	IIa	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4g)를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	E
단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려한다.	IIa	C
저HDL 콜레스테롤혈증 환자에서도 일차 치료 목표로 LDL 콜레스테롤을 목표 수치 이하로 조절하는 것을 권고한다.	I	A
HDL 콜레스테롤을 상승시키기 위한 약물치료는 권고하지 않는다.	III	A
Gemfibrozil과 스타틴의 병용 치료는 근육병증의 발생 위험을 증가시키므로 권고하지 않는다.	III	B

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 각 단일제의 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

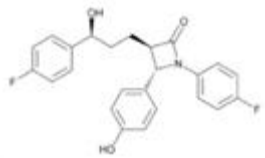
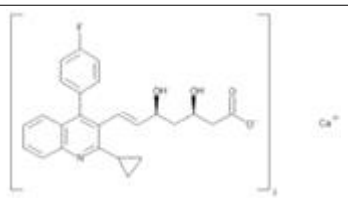
- 임상시험계획승인현황(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

연번	접수번호 승인일 일련번호	임상시험 제목
1 (BE)	20250036212 2025.03.31. 202500210	[redacted]
2 (BE)	20250150562 2025.09.19. 202500715	[redacted]
3 (3상)	20240218349 2024.09.25. 202400717	[redacted]

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: PP	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH	병: HDPE, 캡: PP	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음
- 신청 품목보다 더 고함량 제제로 국내 기허가된 에제티미브/피타바스타틴 복합제를 고려할 때, 독성 시험을 실시하는 것은 무의미한 것으로 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음
- 신청 품목과 동일 주성분의 국내 기허가된 에제티미브/피타바스타틴 복합제의 효능효과 범위내로 개발됨에 따라 추가적인 효력시험을 실시하는 것은 무의미한 것으로 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

・2025.12.29. 품목허가 관련 임상시험 결과보고서 실태 조사 의뢰 (순환신경계약품과-3932호)
・2026.01.12. 의약품 품목허가 임상시험 실태조사 대상여부 검토결과 알림 (임상정책과-159호)
⇒ 임상시험 실태조사 미대상

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

・임상시험성적 자료: 총 2건, 1상 1건, 3상 1건

단계	시험번호	시험목적	시험디자인	시험약 용량	시험대상자	투여 기간
건강한 성인 자원자를 대상으로 “AG23041”과 “AG23042”의 병용투여와 “AG2304”의 단독투여시 안전성과 약동학을 비교·평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회투여, 2군, 2기 교차 임상시험						
1상	AG2304 BE2	건강한 성인을 대상으로, AG23041+AG23042 병용요법과 AG2304 단독투여 시 안전성과 약동학을 비교·평가	공개, 무작위배정, 공복, 단회, 경구 투여, 2군, 2기, 교차시험	1일 1회 • 시험약 : AG2304 1정 • 대조약 : AG23041(피타바스타틴 1mg) 1정 + AG23042(에제티미브 10mg) 1정	건강한 성인	단회
원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AG2304T와 AG2304R의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 제3상 임상시험						
3상	AG2304 P3	이상지질혈증 환자를 대상으로, C23041+C23042 병용요법의 유효성과 안전성을 평가	무작위배정, 이중눈가림, 평행, 다기관, 제3상	TLC: 무작위배정 최소 4주전 ~ 임상시험 종료시점 1일 1회 2정 투여 • 시험군 : C23041+C23042 각 1정 • 대조군 : C23041 1정 + C23042의 위약 1정	원발성 고콜레스테롤 혈증 환자	8주
C23041 : 피타바스타틴 1mg (리바로정 1mg) C23042 : 에제티미브 10mg (이지트롤정 10mg)						

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

<table>
<tr><th>단계</th><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="8">생물약제학 시험</td></tr>
<tr><td>1상 (BE)</td><td colspan="5">[AG2304 BE2]
건강한 성인 자원자를 대상으로 “AG23041”과 “AG23042”의 병용투여와 “AG2304”의 단독투여시 안전성과 약동학을 비교·평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회투여, 2군, 2기 교차 임상시험 (2025.10.21.-2025.11.21.)
[redacted]</td><td colspan="2">[약동학 평가결과]
<table>
<tr><th></th><th></th><th>T/R Ratio</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td rowspan="2">피타바스타틴</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>100.90</td><td>97.33~104.59</td></tr>
<tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>99.99</td><td>94.16~106.18</td></tr>
<tr><td rowspan="2">에제티미브</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>99.55</td><td>95.26~104.03</td></tr>
<tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>94.59</td><td>88.29~101.35</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

· 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성 시험 개요

- 핵심임상시험 1건 제출**(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)**

<table>
<tr><th>단계</th><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="8">안전성·유효성 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="5">[AG2304 P3]
원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AG2304T와 AG2304R의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 제3상 임상시험(2024.12.16.-2025.07.10.)(2025.12.11.)
[redacted]</td><td colspan="2">[1차 유효성 평가]
베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 변화율(%)
<table>
<tr><th>LDL-C 변화율</th><th>PTV+EZE (N=77)</th><th>PTV (N=75)</th></tr>
<tr><td>Mean ± SD</td><td>-46.66 ± 13.62</td><td>-27.25 ± 17.06</td></tr>
<tr><td>Difference between LS Mean</td><td>-20.31</td><td></td></tr>
<tr><td>95% CI of LS mean Difference</td><td>-25.12, -15.50</td><td></td></tr>
<tr><td>p-value</td><td><0.0001</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

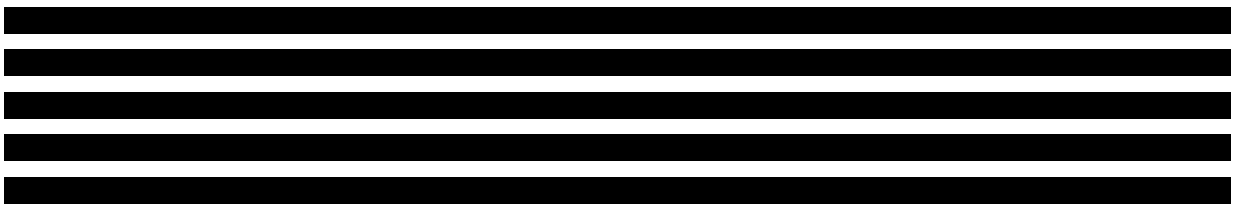
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[AG2304 P3] (Ver1.0, 2025.12.11.)

원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AG2304T와 AG2304R의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 제3상 임상시험

- 임상시험 책임연구자: (의)강북삼성병원 순환기내과 김병진 교수
  세브란스병원 내분비내과 강은석 교수
- 임상시험실시기관: 강북삼성병원 외 15개 기관
- 임상시험 일차목적: 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AG2304T 투여군의 LDL-C 변화율이 AG2304R 투여군의 LDL-C 변화율이 보다 우위함을 입증
- 임상설계: 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 제3상(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)





- 주요 선정기준:

스크리닝 선정 기준(Visit 1)

1. 만 19세 이상 80세 미만의 성인
2. 원발성 고콜레스테롤혈증 환자. 지질조절제를 투여하고 있는 경우 시험자 판단에 따라 기존 치료 약물을 중단하고 본 임상시험에 계획된 인상시험용 의약품의 투여가 가능한 자
3. 스크리닝에서 실시한 임상실험실 검사(기관) 중 LDL-C 수치가 250mg/dL 이하이며, Triglycerides(TG) 수치가 400mg/dL 미만인 자
4. 본 임상시험 참여에 대해 자발적으로 서면 동의한 자

무작위배정 선정기준(Visit 3)

1. 방문 2에 실시한 임상실험실 검사(중앙) 수치가 하기를 만족하는 자
   ① LDL-C ≤ 250mg/dL
   ② TG < 400mg/dL
2. 방문 2에 실시한 임상실험실 검사(중앙) 수치가 하기 이상지질혈증 진료지침 제5판(2022)†의 심혈관질환 주요 위험인자‡에 따른 위험군별 기준에 해당하는 자

† 이상지질혈증 진료지침 제5판(2022)

위험군	LDL-C (mg/dL)	TG(mg/dL)
저위험군 [a]	160 ≤ LDL-C ≤ 250	< 400
중등도 위험군 [b]	130 ≤ LDL-C ≤ 250	
고위험군①[c]	100 ≤ LDL-C ≤ 250	

고위험군②[c]	70 ≤ LDL-C ≤ 250	
초고위험군[d]	55 ≤ LDL-C ≤ 250	

a 저위험군: 심혈관질환 주요 위험인자‡ 1개 이하
b 중등도 위험군: 심혈관질환 주요 위험인자‡ 2개 이상
c 고위험군
① 당뇨병(유병기간 10년 미만, 심혈관질환 주요 위험인자‡가 없는 경우)
② 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작, 경동맥질환, 말초동맥질환, 복부대동맥류, 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 심혈관질환 주요 위험인자‡ 또는 표적장기손상[알부민뇨, 만성신질환(eGFR 60mL/min/1.73 ㎡ 미만), 망막병증, 신경병증, 좌심실비대]을 동반한 경우)
‡9.3.1항 참조
d 초고위험군: 관상동맥질환

• 주요 제외기준

1. 임상시험 참여 시 다음의 동반질환 및 임상실험실 검사 수치가 다음 중 어느 하나에 만족하는 자
① 중증의 간장애 환자(Aspartate Transaminase(AST), Alanin Transaminase(ALT) ≥ 3 X Upper limit of normal(ULN))
② Creatine Kinase (CK) ≥ 5 X ULN
③ 중증의 신기능 저하 환자(eGFR < 30mL/min/1.73 ㎡)
④ 조절되지 않는 당뇨병 환자(스크리닝 시점에서 HbA1c ≥ 9%)
⑤ 조절되지 않는 갑상선 기능이상자(TSH ≥ 1.5 X ULN)
⑥ 조절되지 않는 고혈압 환자(SBP ≥ 180mmHg 또는 DBP ≥ 110 mmHg)
2. 하기 질환의 병력 또는 수술/시술력이 있는 자
① 스크리닝 12주 이내에 불안정성 협심증, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 뇌혈관 질환, 관상동맥 우회술 또는 관상동맥 중재술
② 스크리닝 5년 이내에 악성 종양의 진단
③ 근병증 또는 횡문근 융해증
3. 하기 동반질환이 있는 자
① NYHA Class III 또는 IV로 분류되는 울혈성 심부전증 환자
② 갑상선 기능저하증 환자
③ 조절되지 않는 부정맥
④ 활동성 간질환
⑤ 담도폐쇄 및 담즙울체 환자
⑥ 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자
⑦ 알코올 또는 약물 남용 환자
4. 임상시험 기간 동안 하기 약물, 식품의 투여 및 복용이 예상되는 자(상세 내용은 '9.4.7항 병용약물 및 병용금기 약물' 참조)
① 임상시험용 의약품 이외 타 지질조절제(예: 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제, ezetimibe, fibrates, bile acid sequestrants(BAS), nicotinic acid(niacin) 및 유도체 등)
② 혈중 지질에 영향을 미칠 수 있는 약물 또는 식품(예: 전신적 스테로이드 제제, 지방 분해 효소 저해제, 호르몬 대체 요법, 갑상선 치료제, 단백분해효소 저해제, 수산화알루미늄 및 수산화마그네슘을 함유하는 제산제, 경구용 피임제, 어유(fish oil), fiber-based laxatives, cholestin, phytosterol margarines, 자몽 또는 자몽 주스 등)
③ 임상시험용 의약품과 약물 상호작용이 알려진 약물(예: Cholestyramine, Vitamin K 길항제, Cyclosporine, Macrolide계 항생제, Azole계 항진균제, Rifampicin, Fusidic acid 등)
5. 임상시험용 의약품의 흡수에 영향을 줄 수 있는 소화기질환(크론병, 소화성궤양, 급성 또는 만성췌장염 등)을 동반하거나 위장관계 수술의 과거력이 있는 자(단, 맹장수술이나 탈장수술은 제외함)
6. 스크리닝 12주 이내에 estrogen을 투여 받은 환자 또는 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 환자(단,

임상시험 기간 동안 용량 변화가 예상되지 않는 경우 호르몬대체요법(hormone replacement therapy, HRT)을 받은 환자는 제외함)

7. 갈락토오스 불내성(Galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(Glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 자
8. 임상시험용 의약품, 구성성분 및 유사계열 약물에 과민증 또는 알러지 기왕력이 있는 자
9. 임신가능성이 있는 여성 중 임상시험 기간 동안 의학적으로 허용된 피임 방법으로 피임하기에 동의하지 않는 자(자궁 내 장치(IUD(Intrauterine device) 또는 IUS(Intrauterine system)), 난관 결찰, 이중 차단법(남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자궁 경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지와 같은 차단법의 복합적 사용), 살정자제를 병용한 단일 차단법)
10. 임부 또는 수유부
11. 임상시험 참여 전 4주 또는 반감기 5배 중 더 긴 기간 이내에 다른 임상시험용 의약품을 투여 받은 자
12. 기타 사유로 시험자가 본 임상시험의 시험대상자로 부적합하다고 판단하는 경우

- 임상시험용의약품 투여방법: (업체 요청에 의해 세부사항 비공개)
  - 식사와 관계없이 가능한 일정한 아침 시간 복용

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- 임상시험용의약품(위약 제외)

구분	시험약 I	시험약 II
코드명	C23041	C23042
제품명	리바로정1밀리그램	이지트롤정
업체명	JW중외제약(주)	한국오가논
주성분	**피타바스타틴 1mg**	**에제티미브 10mg**
성상	원형의 백색 필름코팅정	백색 내지 미백색의 한면에 414가 새겨진 장방형 모양의 정제
배치번호	24007	B108026

- 일차 유효성 평가변수: 베이스라인(V2) 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%)

<통계분석방법>

· 일차 유효성 평가변수의 경우 투여군간 차이에 대해서 MMRM(Mixed Model for Repeated Model)로 분석
· 종속변수는 변화율(투여 후-투여 전)/(투여 전), 고정효과(fixed effect)는 투여군, 층화요인, 시점(각 방문), 투여군과 시점간 교호작용, 베이스라인 LDL-C를 포함한 반복측정 혼합모델(MMRM)을 이용
· 임의효과(random effect)는 시험대상자로 설정, REML(Restricted Maximum Likelihood) 접근방법과 비구조화된 분산-공분산 구조를 사용
· 각 투여군의 보정된 평균 변화율, 투여군간 보정된 평균 변화율의 차이 및 이에 대한 95% 양측 신뢰구간과 P값을 제시

- 이차 유효성 평가변수:

1) 베이스라인(V2) 대비 4주 시점의 LDL-C 수치 변화율(%)
2) 베이스라인(V2) 대비 4주, 8주 시점의 지질 관련 지표* 수치 변화율(%)
3) 임상시험용 의약품 투여 후 4주, 8주 시점의 이상지질혈증 진료지침 제5판에 따른 목표 LDL 수치

달성률(%)

4) 베이스라인(V2) 대비 8주 시점의 혈당 관련 지표** 수치 변화율(%)

*** 지질 관련 지표**
TC, Triglyceride, HDL-C, Non-HDL-C, Apo A-1, Apo B, Lipoprotein

† **이상지질혈증 진료지침 제 5 판(2022)에 따른 목표 LDL**

위험도 분류*	LDL-C (mg/dL)
저위험군	< 160
중등도 위험군	< 130
고위험군①	< 100
고위험군②	< 70
초고위험군	< 55

**** 혈당 관련 지표**
HbA1c, Fasting plasma glucose

- 안전성 평가변수

1) 이상사례(TEAE)
2) 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 소변검사)
3) AST 또는 ALT가 정상 상한치의 3배 이상인 시험대상자의 비율
4) CK수치가 정상 상한치의 10배 이상인 시험대상자의 비율
5) 활력징후
6) 신체검진
7) 심전도 검사

- 목표 시험대상자 수: 총 140명(각 군당 70명, 중도탈락률 20% 고려)

- 스크리닝 : 233명
- 스크리닝 탈락 : 75명(선정/제외기준 위반(59명), 시험대상자 동의철회(8명), 추적 관찰 실패(2명), 기타(6명))
- 무작위배정된 대상자 수 : 158명
- 중도탈락 대상자 수 : 10명
- 완료한 대상자 수: 148명

	PTV+EZE	PTV	Total
스크리닝			233
스크리닝 탈락			75
선정/제외기준 부적합			59
동의 철회			8
추적 관찰 실패			2
기타			6
무작위배정	79	79	158
중도탈락	4	6	10
동의 철회	1	2	3
중대한 임상시험계획서 위반	3	3	6
LDL-C 수치가 250mg/dL를 초과하였거나 TG 수치가 400mg/dL 이상인 경우	0	1	1
임상시험 완료	75(94.94)	73(92.41)	148(93.67)

※ 중도탈락 대상자

1) 동의 철회 3명: (12-S-004), (10-S-020), (16-S-015)
2) 병용금기약물 또는 투여 필요 1명: (01-S-026) 스크리닝 이후 지질조절제(오메가3) 투여
3) 중대한 임상시험계획서 위반 5명
   (01-S-016) 무작위배정: 저위험군 → 수정: 고위험군①
   (01-S-018) 무작위배정: 중등도 위험군 → 수정: 고위험군②
   (06-S-013) 무작위배정: 중등도 위험군 → 수정: 고위험군②
   (10-S-041) 무작위배정: 고위험군② → 수정: 중등도 위험군
   (16-S-021) 무작위배정: 고위험군① → 수정: 고위험군②
4) LDL-C 수치 250mg/dL 초과 또는 TG 수치 400mg/dL 이상 1명
   : (16-S-014) V5 TG 수치 550mg/dL

- 분석군:

	PTV+EZE	PTV	Total
무작위배정	79	79	158
Safety Set, n(%)	77 (97.47)	76 (96.20)	153
임상시험용 의약품 미투여	2	3	
Full Analysis Set (FAS)	77 (100)	75 (98.68)	152
유효성 평가 누락	0	1	
Per Protocol Set (PPS)	70 (90.91)	72 (96.00)	142
중도탈락	2 (2.60)	2 (2.67)	
중대한 임상시험계획서 위반	7 (9.09)	2 (2.67)	

※ PPS 군 탈락 대상자 (중복 집계)

1) 중도 탈락

(16-S-014) 임상시험 기간 중 LDL-C 수치가 250mg/dL 를 초과하였거나 TG 수치가 400mg/dL 이상인 경우(visit 5, TG≥400)

2) 중대한 임상시험계획서 위반

· 무작위배정 오류

(01-S-016) 잘못된 층화코드(무작위배정: 저위험군 → 실제: 고위험군①)

(01-S-018) 잘못된 층화코드(무작위배정: 중등도 → 실제: 고위험군②)

· Visit window 위반

(01-S-002) Visit 5 방문일 위반, 허용일 25.03.31.~25.04.14., 방문일 25.04.15.

(08-S-007) Visit 5 방문일 위반, 허용일 25.06.11.~25.06.25., 방문일 25.06.27.

(12-S-002) Visit 5 방문일 위반, 허용일 25.05.26.~25.06.09., 방문일 25.05.19.

(13-S-003) Visit 5 방문일 위반, 허용일 25.06.12.~25.06.26., 방문일 25.06.27.

(16-S-007) Visit 5 방문일 위반, 허용일 25.06.20.~25.07.04., 방문일 25.07.07.

· 선정/제외 기준 위반

(16-S-008) Visit 3 임신반응 검사 미입력

(01-S-026) 기타 지질조절제(오메가 3) 투여

- Visit window 위반 대상자 및 중도탈락자 등의 자료 처리
  - 정규 방문 및 중도 탈락의 경우 FAS 유효성 평가 변수는 analysis window에 따라 해당 시점별 결과로 대체한 후 분석하였으며, analysis window를 벗어난 방문의 값은 결측으로 처리
  - PPS 분석의 경우 visit window를 벗어난 경우 결측으로 처리하여 분석하였으며, 안전성 평가 변수에서는 결측치 대체 없이 원자료(Raw data)를 그대로 분석
  - 동 임상시험에서의 FAS 유효성 평가의 analysis window는 V4(Day 1~42), V5(Day 43~63)이고, PPS 유효성 평가의 visit window는 V4(Day 21~35), V5(Day 49~63)이며, 자료들에 대하여 계획서에 기술된 대로 통계분석에 활용되었음

V2	V4	V5	분석시 Data 처리 결과		**시험군 (PTZ+EZE)** (N=)	**대조군 (PTZ)** (N=)
			FAS	PPS		
○	○	X	MMRM	제외	01-S-002, 08-S-007, 12-S-002, 13-S-003	16-S-007

O: Analysis window 위반하지 않음, X: Analysis window 위반

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

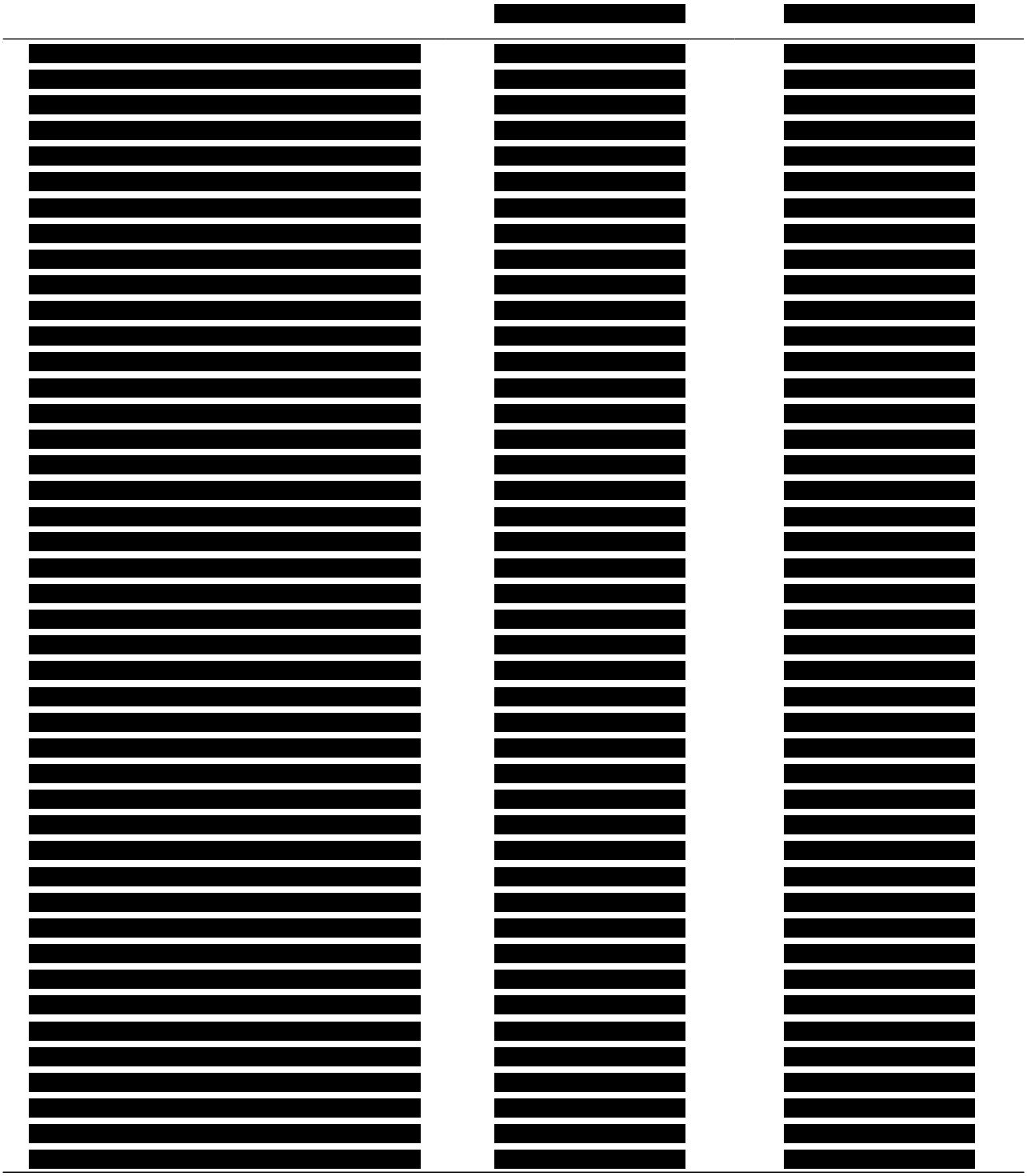
	PTV+EZE	**PTV**	**p-value**
n	77	76	
Mean±SD	97.89±3.64	95.62±6.04	-
Median	98.36	96.75	
Min, Max	83.67, 107.69	57.14, 101.59	

복약순응도(%) = 실제 복용한 정제 수 / 복용해야 할 정제 수 × 100

- 베이스라인 특성(158명)(업체 요청에 의해 세부사항 비공개)

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]



*위험군 분류
저위험군: 심혈관질환 주요 위험인자‡ 1 개 이하
중등도 위험군: 심혈관질환 주요 위험인자‡ 2 개 이상
고위험군
① 당뇨병(유병기간 10 년미만, 심혈관질환 주요 위험인자‡가 없는 경우)
② 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작, 경동맥질환, 말초동맥질환, 복부 대동맥류, 당뇨병(유병기간 10 년 이상 또는 심혈관질환 주요 위험인자 또는 표적장기손상[알부민뇨, 만성신질환(eGFR 60 mL/min/1.73 m2 미만), 망막병증, 신경병증, 좌심실비대]을 동반한 경우)
초고위험군: 관상동맥질환

<유효성 평가결과>

- **일차 유효성 평가: 베이스라인(V2) 대비 8주(V5) 시점의 LDL-C 수치 변화율**(업체 요청에 의해 세부사항 비공개)
  - 투여군, 층화요인, 베이스라인 결과를 공변량으로 하여 분석
  - FAS 결과: 베이스라인 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(LS mean±SE)은 PTV+EZE군 -48.05±2.16%, PTV 군 -27.74±2.14%으로, 두 군 간 LDL-C 변화율 차이는 -20.31%로 통계적으로 유의하였음 [LS mean Diff. (95% CI) -25.12, -15.50), p<0.0001]. PTV+EZE 군은 PTV 군 보다 우월하게 LDL-C를 감소시켰음
  - [redacted]
  - [redacted]
  - PPS 결과: FAS 결과와 유사하였음(p<0.0001).

Table Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) at Week 8 [FAS] (업체 요청에 의해 세부사항 비공개)

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

※ [redacted]

Table Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) at Week 8 [PPS](업체 요청에 의해 세부사항 비공개)

	PTV+EZE (N=70)	PTV (N=72)
[redacted]	[redacted]	[redacted]

	PTV+EZE (N=70)	PTV (N=72)
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

[redacted]

Table Examination of Subgroups Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) [FAS](업체 요청으로 비공개)

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

- 이차 유효성 평가변수:
  - 피타바스타틴/에제티미브 1/10mg 투여군은 피타바스타틴 1mg 투여군 대비 4주 투여 후 LDL-C 변화율(%), 8주 투여 후 TG, HDL-C, Apo A1 변화율(%), 4주 및 8주 투여 후 TC, Non-HDL-C, Apo B 변화율(%), LDL-C 치료 목표 달성률(%)에 대해서 통계적으로 유의한 지질 개선 효과를 나타내었음

Table. 이차평가변수 결과 요약표(FAS)(업체 요청에 의해 세부사항 비공개)

[redacted]

Table. 임상시험용의약품 투여 후 8주(Visit 5) 시점 치료목표 달성율(FAS)

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<안전성 평가결과>

- 전체 이상사례 발현율(TEAE)은 시험군 6.49%(5/77명, 7건), 대조군 13.16%(10/76명, 18건)이었으며, 시험군이 대조군 대비 낮은 발현율을 나타내며 통계적으로 유의한 차이가 있었음. 경증 22건, 중등증 3건(관상 동맥 협착, 여러 물질에 대한 독성, 비염)이었고, 회복 16건, 회복중 2건, 회복되지 않음 7건(관상 동맥 협착, 체위성 어지러움, 혈관 신생성 연령-관련 황반 변성, 두통, 흉부 불편감, 비염) 이었음.
  - 이상사례(TEAE): 시험군에서 발생한 이상사례는 기침 1명 2건, 어지러움, 체위성 어지러움, 복통, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 혈관 신생성 연령-관련 황반 변성 각 1명 1건이었으며, 대조군의 경우 관상 동맥 협착 1명 2건, 어지러움, 두통, 위염, 구역, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, ALT 증가, 기침, 무력증, 흉부 불편감, 비인두염, 비염, 타박상, 여러 물질에 대한 독성, 관절통, 불면, 지루성 피부염 각 1명 1건씩 발생하였음
  - 약물이상반응(ADR): 총 발생률은 1.96%(2/145명, 2건)였고, 시험군과 대조군에서 각 1건씩 발생하였음

    • 01-S-002(CKP 증가, 시험군): 중증도(경증), 약물과의 인과관계(관련성 있음), 임상시험용 의약품에 대한 조치(해당사항 없음), 이상사례에 대한 치료(없었음), 결과(회복됨)
    • 01-S-026(ALT 증가, 대조군): 중증도(경증), 약물과의 인과관계(관련성 있음), 임상시험용 의약품에 대한 조치(투여 지속), 이상사례에 대한 치료(없었음), 결과(회복됨)

  - 중대한 이상사례(SAE), 중대한 약물이상반응(SADR), 시험중지를 야기한 이상사례, 사망사례는 없었음
  - 성별 하위 분석 결과:
    남성의 경우 시험군 3.03%(1/33명, 2건), 대조군 17.14%(6/35명, 14건)이며, 약물이상반응은 대조군에서 2.86%(1/35명, 1건, ALT 증가)이었음
    여성의 경우 시험군 9.90%(4/44명, 5건), 대조군 9.76%(4/41명, 4건)이며, 약물이상반응은 시험군에서 2.27%(1/44명, 1건, CPK 증가)이었음
  - 연령별 하위 분석 결과:
    65세 미만 시험대상자의 경우 시험군 2.56%(1/39명, 1건), 대조군 6.82%(3/44명, 3건)이며, 약물이상반응은 없었음
    65세 이상 시험대상자의 경우 시험군 10.53%(4/38명, 6건), 대조군 21.88%(7/32명, 15건)이며 약물이상반응은 시험군 2.63%(1명, 1건), 대조군 3.13%(1명, 1건)이었음
  - 혈액화학적 검사: 시험군(01-S-002)에서 CPK 수치가 증가하여 임상적으로 유의한 비정상 소견이 확인되었고, 대조군(01-S-026, 05-S-001)에서 ALT, TG, CPK 수치가 증가하여 임상적으로 유의한 비정상 소견이 확인

- 01-S-002(CPK 증가): 4주 시점의 CPK 수치는 198 IU/L로 정상으로 평가되었으나, 8주 시점에 1055 UL/L로 이상사례 'CPK 증가'로 보고, 이후 교정 치료 없이 회복(233 IU/L)
- 01-S-026(ALT 증가, TG 증가): 베이스라인 시점의 ALT 수치는 67 IU/L로, 임상적으로 유의하지 않은 비정상이었으나, 4주 시점의 수치가 97 IU/L로 임상적으로 유의한 비정상으로 평가되어 이상사례 'ALT 증가'로 보고, 이후 교정 치료 없이 감소. 베이스라인 시점의 TG 수치는 234 mg/dL로 임상적으로 유의하지 않은 비정상이었으며, 중도 탈락 이후 방문 시 1,001 mg/dL로 임상적으로 유의한 비정상으로 평가되어 이상사례 'Toxicity to various agents'로 보고, 이후 교정 치료 없이 정상 범위로 회복(143 mg/dL)
- 05-S-001(CPK 증가): 베이스라인 시점의 수치는 정상이었으나 4주 시점의 CPK 수치(717 IU/L)가 임상적으로 유의한 비정상으로 평가되어 이상사례 'CPK 증가'로 보고, 이후 교정 치료 없이 정상 범위로 회복

- 이 외 혈액학적 검사, 요 검사, 활력징후, 심전도, 신체검사, ALT 또는 AST ≥ 3×ULN인 시험대상자 안전성 평가에서 임상적으로 유의할 만한 결과는 관찰되지 않았음

Table 이상사례 발현 요약 [Safety Set]

	시험군 (PTV+EZE) (N=77)	대조군 (PTV) (N=76)
이상사례(TEAE)		
발현율, n(%)	5(6.49)	10(13.16)
건수	7	18
약물이상반응(ADR)		
발현율, n(%)	1(1.30)	1(1.32)
건수	1	1
중대한 이상사례(SAE)		
발현율, n(%)	0	0
건수	0	0
중대한 약물이상반응(SADR)		
발현율, n(%)	0	0
건수	0	0
이상사례 결과, n(%), 건수		
회복됨	3(3.90), 4	6(7.89), 12
회복중	1(1.30), 1	1(1.32), 1
회복되지 않음	2(2.60), 2	3(3.95), 5
후유증을 동반한 회복	0	0
사망	0	0
알 수 없음	0	0
이상사례 중증도, n(%), 건수		
경증	5(6.49), 7	10(13.16), 15
중등증	0	3(3.95), 3
중증	0	0
임상시험용 의약품과의 인과관계, n(%), 건수		
관련성 없음	4(5.19), 6	10(13.16), 18
관련성 있음	1(1.30), 1	1(1.32), 1

Table SOC 및 PT별 전체 이상사례 발현내역 [Safety Set]

	시험군 (PTV+EZE) (N=77)		대조군 (PTV) (N=76)	
	n(%)	건	n(%)	건
이상사례(TEAE)	**5(6.49)**	**7**	**10(13.16)**	**18**
Nervouse system disorders (각종 신경계 장애)	**2(2.60)**	**2**	**2(2.63)**	**2**
Dizziness (어지러움)	1(1.30)	1	1(1.32)	1

	시험군 (PTV+EZE) (N=77)		대조군 (PTV) (N=76)	
	n(%)	건	n(%)	건
Dizziness postural (체위성 어지러움)	1(1.30)	1	0	0
Headache (두통)	0	0	1(1.32)	1
Gastrointestinal disorders (각종 위장관 장애)	**1(1.30)**	**1**	**2(2.63)**	**2**
Abdominal pain (복통)	1(1.30)	1	0	0
Gastritis (위염)	0	0	1(1.32)	1
Nausea (구역)	0	0	1(1.32)	1
Investigations (임상 검사)	**1(1.30)**	**1**	**2(2.63)**	**2**
Blood creatine phosphokinase increased (혈액 크레아틴 인산 활성효소 증가)	1(1.30)	1	1(1.32)	1
Alanine aminotransferase increased (ALT 증가)			1(1.32)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (호흡기, 흉곽 및 종격 장애)	**1(1.30)**	**2**	**1(1.32)**	**1**
Cough (기침)	1(1.30)	2	1(1.32)	1
General disorders and administration site conditions (전신 장애 및 투여 부위 병태)	**0**	**0**	**2(2.63)**	**2**
Asthenia (무력증)	0	0	1(1.32)	1
Chest discomfort (흉부 불편감)	0	0	1(1.32)	1
Infections and infestations (감염 및 기생충 감염)	**0**	**0**	**2(2.63)**	**2**
Nasopharyngitis (비인두염)	0	0	1(1.32)	1
Rhinitis (비염)	0	0	1(1.32)	1
Injury, poisoning and procedural complications (손상, 중독 및 시술 합병증)	**0**	**0**	**2(2.63)**	**2**
Contusion (타박상)	0	0	1(1.32)	1
Toxicity to various agents (여러 물질에 대한 독성)	0	0	1(1.32)	1
Cardiac disorder (각종 심장 장애)	**0**	**0**	**1(1.32)**	**2**
Coronary artery stenosis (관상 동맥 협착)	0	0	1(1.32)	1
Eye disorders (각종 눈 장애)	**1(1.30)**	**1**	**0**	**0**
Neovascular age-related macular degeneration (혈관 신생성 연령-관련 황반 변성)	1(1.30)	1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders (근골격 및 결합 조직 장애)	**0**	**0**	**1(1.32)**	**1**
Arthralgia (관절통)	0	0	1(1.32)	1
Psychiatric disorders (각종 정신 장애)	**0**	**0**	**1(1.32)**	**1**
Insomnia (불면)	0	0	1(1.32)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders (피부 및 피하 조직 장애)	**0**	**0**	**1(1.32)**	**1**
Sebrrhoeic dermatitis (지루성 피부염)	0	0	1(1.32)	1

MedDRA(v28.0)

Table SOC 및 PT별 약물이상반응 발현내역 [Safety Set]

	시험군 (PTV+EZE) (N=77)		대조군 (PTV) (N=76)	
	n(%)	건	n(%)	건
약물이상반응(ADR)	**1(1.30)**	**1**	**1(1.32)**	**1**

약물이상반응(ADR) 상세(SOC/PT)

	시험군 (PTV+EZE) (N=77)		대조군 (PTV) (N=76)	
	n(%)	건	n(%)	건
Investigations (임상 검사)	**1(1.30)**	**1**	**1(1.32)**	**1**
Alanine aminotransferase increased (ALT 증가)	0	0	1(1.32)	1
Blood creatine phophokinase increased (혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가)	1(1.30)	1	0	0

MedDRA(v28.0)

Table 성별 투여기 이상사례 발현 요약 [Safety Set]

	시험군 (PTV+EZE) (N=77) N(%) [event]	대조군 (PTV) (N=76) N(%) [event]
남성		
N	33	35
전체 이상사례(TEAE)	1(3.03) [2]	6(17.14) [14]
약물이상반응(ADR)	0	1(2.86) [1]
중대한 이상사례(SAE)	0	0
중대한 약물이상반응(SADR)	0	0
시험중지를 야기한 이상사례	0	0
여성		
N	44	41
전체 이상사례(TEAE)	4(9.09) [5]	4(0.76) [4]
약물이상반응(ADR)	1(2.27) [1]	0
중대한 이상사례(SAE)	0	0
중대한 약물이상반응(SADR)	0	0
시험중지를 야기한 이상사례	0	0

Table 성별 SOC 및 PT별 전체 이상사례 발현 내역 [Safety Set](업체 요청에 의해 세부사항 비공개)



[redacted]

Table 연령별 투여기 이상사례 발현 요약 [Safety Set]

	시험군 (PTV+EZE) (N=77) N(%) [event]	대조군 (PTV) (N=76) N(%) [event]
65 세 미만		
N	39	44
전체 이상사례(TEAE)	1(2.56) [1]	3(6.82) [3]
약물이상반응(ADR)	0	0
중대한 이상사례(SAE)	0	0
중대한 약물이상반응(SADR)	0	0
시험중지를 야기한 이상사례	0	0
65 세 이상		
N	38	32
전체 이상사례(TEAE)	4(10.54) [6]	7(21.88) [15]
약물이상반응(ADR)	1(2.63) [1]	1(3.13) [1]

	시험군 (PTV+EZE) (N=77) N(%) [event]	대조군 (PTV) (N=76) N(%) [event]
중대한 이상사례(SAE)	0	0
중대한 약물이상반응(SADR)	0	0
시험중지를 야기한 이상사례	0	0

Table 연령별 SOC 및 PT별 전체 이상사례 발현 내역 [Safety Set](업체 요청에 의해 세부사항 비공개)

[redacted]

[redacted]	[redacted]				[redacted]			
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 AG2034T(Pitavastatin 1mg + Ezetimibe 10mg) 병용요법은 AG2304R(Pitavastatin 1mg + Ezetimibe 10mg위약) 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음
  - AG2034T(Pitavastatin 1mg + Ezetimibe 10mg) 병용요법은 AG2304R(Pitavastatin 1mg + Ezetimibe 10mg 위약) 대비 4주 투여 후 LDL-C 변화율(%), 8주 시점의 TG, HDL-C, Apo A-1, 4주 및 8주 시점의 TC, Non-HDL-C, Apo-B 변화율 및 목표 LDL-C 달성률에 대해서 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 나타내었음
- 남성 및 여성에서 각각의 LDL-C 변화율을 확인한 결과, 베이스라인 대비 4주 및 8주 시점에서 단독투여 대비 병용투여 시 통계적으로 유의한 차이를 보였음
- 65세 미만 연령군 및 65세 이상 연령군에서 LDL-C 변화율을 확인한 결과, 마찬가지로 베이스라인 대비 4주 및 8주 시점에서 단독투여 대비 병용투여 시 통계적으로 유의한 차이를 보였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- TEAE 발현율은 9.80%(15/153명, 25건)으로 시험군 6.49%(5/77명, 7건), 대조군 13.16%(10/76명, 18건)이었으며, 대부분 경증이었음(중등증 3건)
- 약물이상반응은 시험군 1.30%(1/77명, 1건), 대조군 1.32%(1/76명, 1건)이었으며, ALT 증가, CPK 증가 각 1건으로 모두 경증으로 보고(모두 회복됨)
- 시험군의 이상사례는 대조군 대비 낮은 발현율을 나타내며 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 약물이상반응은 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음
- 성별 및 연령별 소그룹 분석에서 약물이상반응 발현율은 군 간 큰 차이를 나타내지 않았음
- 중대한 이상사례, 중대한 약물이상반응, 투여 중지를 야기한 이상사례, 사망은 보고되지 않았음
- 혈액화학적 검사에서 일부 이상사례가 보고되었으나, 임상적으로 주목할 만한 추가 위험은 관찰되지 않았음
- 이 외 혈액학적 검사, 요 검사, 활력징후, 심전도, 신체검사, ALT 또는 AST ≥ 3×ULN인 시험대상자 안전성 평가에서 임상적으로 유의할 만한 결과는 관찰되지 않았음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 성인 자원자를 대상으로 각 단일제 병용요법과 신청 품목의 안전성과 약동학을 비교·평가한 생물학적동등성 시험결과를 제출하였으며 AUCt와 Cmax가 동등성 기준을 만족하여 신청 품목과 각 단일제 병용투여는 동등한 것으로 판단됨
  - 약효동등성과 검토(적합)
- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 AG2034T(Pitavastatin 1mg + Ezetimibe 10mg) 병용요법은 AG2304R(Pitavastatin 1mg + Ezetimibe 10mg위약) 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음
  - AG2034T(Pitavastatin 1mg + Ezetimibe 10mg) 병용요법은 AG2304R(Pitavastatin 1mg + Ezetimibe 10mg 위약) 대비 4주 투여 후 LDL-C 변화율(%), 8주 시점의 TG, HDL-C, Apo A-1, 4주 및 8주 시점의 TC, Non-HDL-C, Apo-B 변화율 및 목표 LDL-C 달성률에 대해서 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 나타내었음
- 시험군의 이상사례는 대조군 대비 낮은 발현율을 나타내며 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 약

물이상반응은 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음
- 안전성 및 유효성에 대하여 임상적으로 의미 있는 차이가 확인되지 않음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 페바로젯정2/10, 4/10밀리그램, 안국약품(주), 2023.05.24.
- 리바로정1밀리그램, 제이더블유중외제약(주), 2005.01.06.
- 이지트롤정, 한국오가논(주), 2004.07.14.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	안국약품(주)	**허가일**	2026-04-20
제품명	페바로젯정1/10밀리그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V2.0, 2026.03.06
주성분 및 함량	피타바스타틴칼슘/에제티미브 1/10밀리그램		
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 • 면역-매개 괴사성 근병증 • 간 장애 • 혈소판감소증/혈소판 수 감소 • 간질성 폐질환	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 (시판후조사)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
• 임부 및 수유부 • 만 18세 미만의 소아 • 만 65세 이상의 고령자 • 간장애 환자 • 신장애 환자 • 장기 투여	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 (시판후조사)	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)