의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-09-01</td><td>접수번호</td><td>20250157150</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">일성아이에스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">피에젯타정1/10밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물,에제티미브)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">피타바스타틴칼슘수화물(2152-12-ND),에제티미브(수173-31-ND)</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)
피타바스타틴칼슘수화물 1.102밀리그램, 에제티미브(미분화) 10.0밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026-01-29</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, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
약효동등성과
첨단의약품품질심사1과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 조혜영 주무관, 장민교 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장
(생동) 김산하 심사원, 윤나영 연구관, 도원임 과장
(기시) 허민회 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장
(RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당 없음</td><td>GMP
담당자</td><td>해당 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-콜레스테롤(non-HDL-C)을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

○ 용법·용량

성인 이 약은 식사와 관계없이 1 일 1 회 1/10mg을 투여한다. 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. 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 유당분해효소결핍증(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 1mg 및 에제티미브 10mg 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 129명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 제 3상 임상시험에서 평가되었다.
8주간의 치료 기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 129 명에서 보고된 이상사례 발생률은 17.05%(22/129 명, 29 건)이었다. 이 중 약물이상반응 발생률은 2.33%(3/129 명, 5 건)였다. 이 중 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.6134). 약물이상반응을 MedDRA SOC 에 따라 분류하여 표 1 에 정리하였다.

표 1. 이 약의 3상 임상시험에서 8주간의 치료기간 동안 보고된 약물이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴칼슘1mg 단독 투여군 (n=66)	피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg 병용 투여군 (n=63)
	N(%)	N(%)
피부 및 피하 조직 장애		
소양증	0	1 (1.59)
발진	0	1 (1.59)
각종 위장관 장애		
복통	0	1 (1.59)
전신 장애 및 투여부위 병태		
흉통	0	1 (1.59)
근골격 및 결합 조직 장애		
근육통	1 (1.52)	0
* MedDRA(ver. 28.0)		

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.
(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/m2, 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 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
근-골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3
* <표 3>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
근-골격계				
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, 크레아틴포스포키나제 수치의 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 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 크레아틴포스포키나제 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 수치 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 근육

병증에 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 크레아틴포스포키나제 수치가 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/m2, 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/1.73 ㎡) 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 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 AUC0-24hr 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 AUC0-24hr 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 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 60 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험(2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 총 에제티미브의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목치인 AUCt 및 Cmax 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25 이내로서 이 약 투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

(2) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 남성 56 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험에서 피타바스타틴 및 총 에제티미브는 단독투여 대비 병용투여시 $AUC_{\tau,ss}$ 및 $C_{max,ss}$ 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8 에서 1.25 이내였다. 따라서 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

2) 임상시험 정보

원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg의 병용요법과 피타바스타틴칼슘 1mg 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 제 3상 임상시험이 8주간 실시되었다. 대상자는 피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군), 피티바스타틴칼슘 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, 이 약(피타바스타틴/에제티미브 1/10mg) 투여군은 피타바스타틴 1mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다.

표4. 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

	피타바스타틴칼슘 1mg 단독 투여군 (n=65)	피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg 병용 투여군 (n=63)
변화율 (LS Mean ± SE)	-29.09 ± 1.72	-43.86 ± 1.75
군간 변화율 차이 (Difference between LS Mean)	-14.77	
95% CI	-19.3770, -10.1713	
p-value*	<.0001	
* MMRM		

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 AUC0-24hr 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 AUC0-24hr 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 AUC0-24h 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7 배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

제조일로부터 12개월

○ 제조원

자사제조, 일성아이에스(주), 경기도 안산시 단원구 산단로 349 (B동제외,D동일부제외)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 피타바스타틴칼슘수화물

- 등록번호: 2152-12-ND
- 제조소 명칭: 한국바이오켐제약(주)
- 소재지: 세종특별자치시 전의면 산단길 204

○ 주성분명: 에제티미브

- 등록번호: 수173-31-ND
- 제조소 명칭: MSN Laboratories Private Limited
- 소재지: Sy. No. 317, 320, 321, 322, 323, 604 & 605, Rudraram(Village), Patancheru(Mandal), Sangareddy District, Pin code : 502 329, Telangana, 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	2025-09-01		
보완요청일자	2025-11-14	2025-11-14	2025-11-14
보완접수일자	2025-12-31	2025-12-31	2025-12-31
최종처리일자	2026-01-29	2026-01-22	2026-01-23

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조 제8호 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호																																		
	1	2																		3				4							5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제→새로운 조성(복합제))		※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	○	
제출여부		DMF 자료로 갈음								○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○		

○ 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 및 에제티미브 단일제를 근거로 피타바스타틴/에제티미브 1/10mg 저함량 복합제를 개발하고자 함
  - 국내 기허가 된 피타바스타틴/에제티미브 고함량 복합제(피타바스타틴/에제티미브 2/10mg, 4/10mg)는 재심사 기간(~27.07.27)으로 랫드 13주 반복투여독성시험자료, 약물상호작용 시험, 복합제의 생체이용률 시험, 치료적 확증 임상시험자료를 제출하였음

- 독성시험에 관한 자료
  - 랫드 13주 반복투여독성시험에서 표적장기는 간으로 판단되었고, NOAEL은 수컷 10.02mg/kg/day, 암컷 3.36mg/kg/day로 간주되었음. 복합제 3.36 mg/kg/day에 에제티미브(C-5662) 2.8 mg/kg, 피타바스타틴(C-5663) 0.56 mg/kg의 용량이 포함되어 있으며 HED 환산시 60kg기준 에제티미브 약 27mg, 피타바스타틴 약 5.4mg임
  - 단일 투여 및 병용 투여의 동일 용량(고용량)에서의 독성은 병용 투여 시 독성이 증가하였으나, 기허가 고함량 품목이 허가되어 안전하게 사용중으로 신청품목에서 독성 우려는 낮음

- 임상시험성적에 관한 자료
  - 약물상호작용시험 자료 : 피타바스타틴과 에제티미브의 각 단일제 또는 병용 반복 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
  - 피타바스타틴 1/10mg 복합제 생체이용률 자료 : 피타바스타틴 1mg과 에제티미브 10mg의 병용투여와 피타바스타틴/에제티미브 1/10mg 복합제 단회 경구투여 후 생체이용률 비교시 통계학적으로 동등성 범위내였음.
  - 제3상 임상시험 : 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 피타바스타틴 1mg과 에제티미브 10mg 병용 투여 시 피타바스타틴 1mg 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음(군간 차이 각 -14.77%[95% CI -19.3770, -10.1713, p<0.0001]]. PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 피에젯타정1/10밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물, 에제티미브)
- 약리작용 기전:
  - 피타바스타틴 : HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다.
  - 에제티미브 : 소장 융모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제한다.
- 신청 효능효과 및 용법용량:

주성분	피타바스타틴칼슘수화물 1.102mg(피타바스타틴칼슘으로서 1mg)/ 에제티미브 10mg
효능효과	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.
용법용량	성인 이 약은 식사와 관계없이 1 일 1 회 1/10mg을 투여한다. 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 피타바스타틴/에제티미브 1/10mg 저함량 복합제 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기 허가된 피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제와 동일

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 각 단일제 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인현황(업체 요청에 따라 세부정보 비공개)

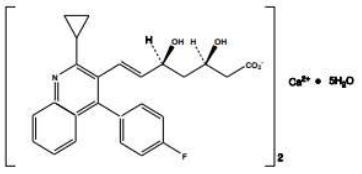
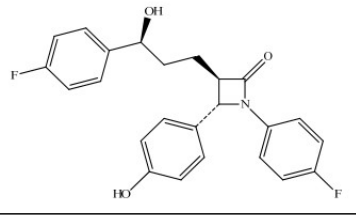
연번	접수번호 일련번호 (승인일)	임상시험 제목
1상 DDI		[22-PE-8101 / Ver1.0 (2023.03.09)] 건강한 성인자원자를 대상으로 Pitavastatin과 Ezetimibe의 약물상호작용을 평가하기 위한

연번	접수번호 일련번호 (승인일)	임상시험 제목
		공개, 반복투여, 2 중재군, 단일순서, 교차 임상시험 ·P: 리바로정4밀리그램(피타바스타틴) ·E: 이지트롤정10밀리그램(에제티미브)
3상		[AD-228P3 / Ver3.0(2024.11.11.)] 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AD-2281과 AD-2282의 병용 투여 시 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 다기관, 제3상 임상시험 ·AD-2281: 리바로정1밀리그램(피타바스타틴) ·AD-2282: 이지트롤정10밀리그램(에제티미브)
1상 BE		[AD-228BE / Ver1.0 (2024.11.28.)] 건강한 성인 자원자를 대상으로 AD2281과 AD-2282의 병용투여와 AD-228A의 단독투여시 안전성과 약동학을 비교·평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기 교차 임상시험 ·AD-228A: 피타바스타틴1밀리그램/에제티미브10밀리그램 ·AD-2281: 리바로정1밀리그램(피타바스타틴) ·AD-2282: 이지트롤정10밀리그램(에제티미브)
		[AD-228BE-02 / Ver1.0(2025.05.22)] 건강한 성인 자원자를 대상으로 AD-2281과 AD-2282의 병용투여와 AD-228A의 단독투여시 안전성과 약동학을 비교·평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기 교차 임상시험 ·AD-228A: 피타바스타틴1밀리그램/에제티미브10밀리그램 ·AD-2281: 리바로정1밀리그램(피타바스타틴) ·AD-2282: 이지트롤정10밀리그램(에제티미브)
1상 BE		

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
피타바스타틴칼슘수화물	Pitavastatin calcium hydrate	$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$ MW. 971.06	
에제티미브	Ezetimibe	$C_{24}H_{21}F_2NO_3$ MW. 490.43	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 피타바스타틴칼슘수화물 (JP)

2) 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*

2.2. 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

- 기밀용기, 실온(1-30°C)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

- 랫드 13주 반복투여독성시험 제출

- 랫트 대상 2제 복합제의 13주 반복투여독성시험의 주요 소견으로, 30mg/kg/day 용량 투여군 암수컷 및 10.02mg/kg/day 투여군 암컷에서 간의 절대/상대 중량 증가, ALP증가, 간세포비대, 초점괴사 등이 관찰되었음
- 해당 소견을 근거로 표적장기는 간으로 판단되었고, NOAEL은 수컷 10.02 mg/kg/day, 암컷 3.36 mg/kg/day로 간주되었음
- 복합제 3.36 mg/kg/day에 에제티미브(C-5662) 2.8 mg/kg, 피타바스타틴(C-5663) 0.56 mg/kg의 용량이 포함되어 있으며 HED 환산시 60kg기준 에제티미브 약 27mg, 피타바스타틴 약 5.4mg으로 임상시험용의약품 투여예정 용량인 에제티미브 10mg, 피타바스타틴 1mg은 사용 가능할 것으로 판단됨
- 단일 투여 및 병용 투여의 동일 용량(고용량)에서 독성은 병용 투여 시 독성이 증가하였으나, 기허가 고함량 품목이 허가되어 안전하게 사용중으로 신청품목에서 독성 우려는 낮음
- 독성동태시험자료 검토 결과, 에제티미브, 피타바스타틴 2제 복합제 투여시 반복투여, 성별에 따른 전신 노출에서 차이가 관찰되었으나 그 정도가 크지 않았고, 13주 반복 복합투여시 약물 노출의 차이는 크지 않아 전반적으로 복합 투여에 의한 약물 상호작용은 크지 않을 것으로 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 국내 기허가된 피타바스타틴 및 에제티미브 단일제의 효능·효과 범위내로 개발됨에 따라 추가적인 효력시험을 실시하는 것이 무의미한 것으로 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2025.09.15. 품목허가 임상시험 실태조사 의뢰 [일성아이에스(주) 피에젯타정1/10밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물, 에제티미브)]
- 임상시험 실태조사 : 의료기관 ('25.12.09~10), 의뢰사 및 수탁기관 ('25.12.16~17)

6.2. 임상시험자료집 개요(업체 요청에 따라 세부정보 비공개)

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 3건(제1상 2건, 제3상 1건)

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자
(Enrolled/T
reated)</th><th>투여용량</th><th>투
여
기
간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1상
DDI</td><td colspan="5">[22-PE-8101] (2022.10.28.-2022.12.03)
건강한 성인 자원자를 대상으로 Pitavastatin과 Ezetimibe의 약물상호작용을 평가하기 위한 공개, 반복투여, 2 중재군, 단일순서, 교차 임상시험

· 2-중재군, 공개, 단일순서, 교차설계
<table><tr><td>Arm</td><td>시험대상자</td><td>제1기</td><td>제2기</td></tr><tr><td>A</td><td>26명</td><td>P</td><td>P+E</td></tr><tr><td>B</td><td>30명</td><td>E</td><td>E+P</td></tr></table>- P: 리바로정 4mg(피타마스타틴칼슘수화물), 1일 1정, 5일간 반복 경구투여
- E: 이지트롤정(에제티미브), 1일 1정, 5일간 반복 경구투여
- P+E, E+P: 리바로정 4mg, 1일 1정 + 이지트롤정 1일 1정, 5일 반복 경구투여
*매일 오전 9시경 물 150mL과 함께 경구투여

· 건강한 성인 스크리닝 104명,
- 등록 58명(Arm A 27명, Arm B 31명)
- 투약 대상자 수: 56명 (Arm A 26명, Arm B 30명)
- 완료한 대상자 수: 51명(Arm A 25명, Arm B 26명)
- 약동학 평가 완료 대상자 수: 51명 (Arm A 25명, Arm B 26명)</td><td>[약동학 평가결과] PK 파라미터의 기하평균비
- 단독투여 대비 병용투여 시의 Pitavastatin와 total ezetimibe의 노출도 ($C_{max,ss}$와 $AUC_{\tau,ss}$)는 신뢰구간 0.8-1.25에 포함되고, free ezetimibe는 경미한 수준의 증가가 나타나나, 약동학적 상호작용은 임상적으로 유의미하지 않음
<table><tr><th rowspan="2">Geometric mean</th><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">Geometric Mean</th></tr><tr><th>단독투여군 (P4 또는 E10)</th><th>병용투여군 (P4+E10)</th><th>기하평균비의 점추정치 (GMR Point Estimate) [90% CI]</th></tr><tr><td rowspan="2">피타바스타틴</td><td>$C_{max,ss}$ (ng/mL)</td><td>81.180</td><td>74.308</td><td>0.9153 (0.8343 - 1.0042)</td></tr><tr><td>$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)</td><td>215.430</td><td>226.145</td><td>1.0497 (1.0095-1.0916)</td></tr><tr><td rowspan="2">total 에제티미브</td><td>$C_{max,ss}$ (ng/mL)</td><td>58.696</td><td>65.431</td><td>1.1147 (1.0159-1.2233)</td></tr><tr><td>$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)</td><td>408.811</td><td>437.451</td><td>1.0701 (1.0063-1.1379)</td></tr><tr><td rowspan="2"></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>
[안전성]
- 이상사례: 14명(15건) (Arm A: 4명(4건), Arm B: 10명(11건)
- 중증도:
·경증 13건(Arm A 2건, Amr B 11건),
·중등증 2건(Arm A): 오심(P+E, 투여 중단), 상기도 감염
- 인과관계
·관련성 있음: 2건(Arm A, Arm B 각 1건) 오심, 흉부불편감(E+P, 투여지속, 취해진 조치 없음)
·관련성 없음: 13건(Arm A 3건, Arm B 10건)
- 중대한 이상반응 없음
- 모두 회복됨
- Arm A: 이상반응 발현율 군간 차이가 없었음
- Arm B: 이상반응 발현율 군간 차이 있음(p=0.0056)
⇒ 에제티미브 단독 투여시 1명, 병용 시 9명이 발생되어 유의한 차이가 있는 것으로 확인되나, 병용 투여시 이상반응 중 8명은 의약</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자
(Enrolled/T
reated)</th><th>투여용량</th><th>투
여
기
간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>품과의 인과관계가 관련성 없음으로 조사되어 안전성/내약성 평가에 미치는 영향은 없는 것으로 확인됨
<Arm A>
<table><tr><th rowspan="3">신체 계통 / 이상반응</th><th colspan="2">투여군 별 보고된 발생 빈도</th></tr><tr><th colspan="2">약동학적 약물 상호작용
시험번호 : 22-PE-8101</th></tr><tr><th>P (%)
N=26</th><th>P+E (%)
N=26</th></tr><tr><td>Gastrointestinal disorders / Dyspepsia</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.8%)</td></tr><tr><td>Gastrointestinal disorders / Nausea</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.8%)</td></tr><tr><td>Infections and infestations / Upper respiratory tract infection</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.8%)</td></tr><tr><td>Investigations / Alanine aminotransferase increased</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.8%)</td></tr><tr><td>합계</td><td>-</td><td>4명, 4건(15.4%)</td></tr></table>
<Arm B>
<table><tr><th rowspan="3">신체 계통 / 이상반응</th><th colspan="2">투여군 별 보고된 발생 빈도</th></tr><tr><th colspan="2">약동학적 약물 상호작용
시험번호 : 22-PE-8101</th></tr><tr><th>E (%)
N=30</th><th>E+P (%)
N=29</th></tr><tr><td>Blood and lymphatic system disorders / Lymphadenitis</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>Gastrointestinal disorders / Abdominal discomfort</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>Gastrointestinal disorders / Vomiting</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>General disorders and administration / Chest discomfort</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>Injury, poisoning and procedural complications / Contusion</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>Injury, poisoning and procedural complications / Ligament sprain</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>Investigations / Alanine aminotransferase increased</td><td>1명, 1건(3.3%)</td><td>-</td></tr><tr><td>Investigations / Aspartate aminotransferase increased</td><td>1명, 1건(3.3%)</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>Investigations / Blood creatine phosphokinase increased</td><td>1명, 1건(3.3%)</td><td>3명, 3건(10.3%)</td></tr><tr><td>Investigations / Haemoglobin decreased</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>Investigations / Neutrophil count decreased</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>Investigations / SARS-CoV-2 test positive</td><td>-</td><td>1명, 1건(3.4%)</td></tr><tr><td>합계</td><td>1명, 3건(3.3%)</td><td>9명, 13건(31.0%)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>1상
BE</td><td>[AD-228BE-02] (2025.07.12.~2025.08.14)
건강한 성인 자원자를 대상으로 AD-2281과 AD-2282의 병용투여와 AD-228A의 단독투여시 안전성과 약동학을 비교.평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기 교차 임상시험

· 무작위배정, 공개, 단회투여, 2군 2기, 교차시험</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>[약동학]
· 일차 평가변수 : 피타바스타틴, 총 에제티미브의 Cmax 및 AUCt

[약동학 평가결과]
1차 평가변수인 AUCt, Cmax모두 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 동등성 평가기준인 80.00~125.00% 이내로 두 제제는 약동학적으로 서로 동등한 것으로 판단됨</td></tr>
</table>

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여용량	투여기간	평가항목	결과

공개, 무작위배정, 단회투여, 2순서군, 2기, 교차설계

순서군	시험대상자 수	제1기	휴약기	제2기
A	30명	R1+R2	14일	T
B	30명	T		R1+R2

- T(시험약): AD-228A
- R1(대조약 1): AD-2281
- R2(대조약 2): AD-2282

- 시험약(AD-228A) 1일 1회 1정
- 대조약 1+대조약 2 1일 1회 총 2정

* 대조약 1(AD-2281) :
제이더블유중외제약(주),
리바로정1밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물)
* 대조약 2(AD-2282):
한국오가논(주), 이지트롤정(에제티미브)

· 휴약기 : 14일
· 건강한 성인 60명 (58명 완료, 중도탈락 2명)

표 3. 생체이용률시험의 요약(시험번호: AD-228BE-02)

Treatment	Parameter	Lower 90% CI	Upper 90% CI	Geometric mean ratio	Geometric Means	
					Reference	Test
Pitavastatin	C_{max} (ng/mL)	91.15	107.75	99.11	17.718	17.560
	AUC_t (hr□ ng/mL)	99.61	107.57	103.52	42.302	43.789
Total Ezetimibe	C_{max} (ng/mL)	107.11	122.74	114.66	67.130	76.973
	AUC_t (hr□ ng/mL)	98.07	107.68	102.76	538.074	552.926

- Test : 일성아이에스㈜, AD-228A 1/10 mg
- Reference : 제이더블유중외제약㈜, AD-2281 (리바로정 1 밀리그램(Pitavastatin Calcium Hydrate)) 및 한국오가논㈜, AD-2282 (이지트롤정(Ezetimibe))의 병용투여

[안전성 평가]

1) 이상반응 : 총 10명, 13건(대조약 3건 / 시험약 10건)

- 1기 투약일 : 2025.07.13. / 2기 투약일 2025.07.27

시험 대상자	투여	이상반응	발현일 및 시각	소실일 및 시각	중증도	약물과의 관련성	이상사례에 대해 취해진 조치	임상시험용 의약품에 대해 취해진조치	결과
대조약									
R1002	2기	UA WBC increased	2025.08.08. 11:23 6~10	2025.08.09. 09:13 0~2	경증	의심	추적	해당없음	회복
R1003	2기	Hemoglobin decreased	2025.08.08. 11:25 10.2 g/dL	-	경증	의심	추적	해당없음	알수없음/추적관찰 실패
R2029	1기	ALT increased	2025.07.16. 10:50 82 U/L	2025.07.26. 18:37 60 U/L	경증	의심	추적	투약지속	회복
시험약									
R1014	2기	Hemoglobin decreased	2025.08.08. 11:25 12.2 g/dL	-	경증	의심	추적	해당없음	알수없음/추적관찰 실패
R2008	1기	ALT increased	2025.07.26. 18:59 114 U/L	2025.07.30. 10:13 54 U/L	중등증	의심	추적	투약중단	회복
R2013	2기	CPK increased	2025.08.08. 11:59 2405 U/L	2025.08.11. 09:41 447 U/L	경증	의심	적용 (3일간 당이 감량	추적	해당없음	회복
R2015	1기	ALT increased	2025.07.16. 11:28 101 U/L	2025.07.26. 18:42 30 U/L	경증	의심	추적	투약지속	회복
R2015	1기	BUN increased	2025.07.26. 18:42 28.9 mg/dL	2025.07.27. 06:54 21.7 mg/dL	경증	의심	추적	투약지속	회복
R2019	2기	Hemoglobin decreased	2025.08.08. 11:31 12.1 g/dL	-	경증	의심	추적	해당없음	알수없음/추적관찰 실패
R2023	2기	Hemoglobin decreased	2025.08.08. 11:15 11.2 g/dL	2025.08.11. 18:36 12.0 g/dL	경증	의심	추적	해당없음	회복
R2026	2기	UA Leukocyte Positive	2025.08.08. 10:56 ++++	- -	경증	의심	추적	해당없음	알수없음/추적관찰 실패
R2026	2기	UA WBC increased	2025.08.08. 10:56 Many	- -	경증	의심	추적	해당없음	알수없음/추적관찰 실패
R2026	2기	Hemoglobin decreased	2025.08.08. 10:56 10.8g/dL	2025.08.11. 16:49 11.5g/dL	경증	의심	추적	해당없음	회복 (수치 ±5% 이내, NCS)
R2029	1기	ALT increased	2025.07.16. 10:50 82 U/L	2025.07.26. 18:37 60 U/L	경증	의심	추적	투약지속	회복

- 이상사례 요약
  : 시험약 11.9%(7/60명, 10건), 대조약 5.1%(3/60명, 3건)

System Organ Class	대조약(건)	시험약(건)	총
Haemoglobin decreased	1	4	5
Alanine aminotransferase increased	1	2	3
White blood cells urine positive	1	2	3
Blood creatine phosphokinase increased	0	1	1
Blood urea increased	0	1	1

3상	**[AD-228P3 / Ver3.0(2024.11.11.)]**(2025.02.03.~2025.05.30.) **원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AD-2281과**	**[일차 유효성 평가변수]** 베이스라인(V2) 대비 8주(V5) 시점의 LDL-C 변화율

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여용량	투여기간	평가항목	결과

AD-2282의 병용 투여 시 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 다기관, 제3상 임상시험

· 대상 환자군 : 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 총 129명

· 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상
- 도입기 최대 6주 / 치료기 8주



시험군: 피타바스타틴 1mg+에제티미브 10mg
대조군: 피타바스타틴 1mg

<주요 선정기준>
1) 스크리닝 선정기준
· 방문 1 시점에 다음 기준을 모두 만족하는 자(기관 검사실 검사 기준)
: LDL-C ≤ 250 mg/dL, TG < 400mg/dL,

2) 무작위배정 선정기준
· 방문 1 시점에 다음 기준을 모두 만족하는 자(기관 검사실 검사 기준)
: LDL-C ≤ 250 mg/dL, TG < 400mg/dL,

†이상지질혈증 진료지침 제5판(2022)

위험도	저위험군	중등도 위험군	고위험군 A	고위험군 B	초고위험군
무작위배정 방문(방문 2) 시점 (mg/dL)	160 ≤ LDL-C ≤250	130 ≤ LDL-C ≤250	100 ≤ LDL-C ≤250	70 ≤ LDL-C ≤250	55 ≤ LDL-C ≤250
	TG <400				

① 저위험인자 - 주요 심혈관질환 위험인자 중 1개 이하
② 중등도 위험인자 - 주요 심혈관질환 위험인자 중 2개 이상
③ 고위험군 A 위험인자 - 당뇨병(유병기간 10년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자가 없는 경우)
④ 고위험군 B 위험인자
· 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작, 경동맥질환, 말초동맥질환, 복부대동맥류
· 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상(알부민뇨, 만성신질환(eGFR 60 mL/min/1.73m2 미만), 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반한 경우
⑤ 초고위험군 위험인자 - 관상동맥질환

[유효성 평가결과]
- FAS군에서 단독요법 대비 병용요법 시 통계적으로 유의한 LDL-C 개선 효과 확인 (p<0.0001)

FAS				
LS Mean		P1+E	P1	p값
LDL-C	4주	-44.10 ±1.52	-26.84 ±1.49	<0.001
		-17.26		
	8주	-43.86 ±1.75	-29.09 ± 1.72	<0.001
		-14.77		
TC	4주	-30.21 ±1.11	-18.62 ±1.08	<0.001
		-11.60		
	8주	-30.16 ±1.25	-19.80 ±1.22	<0.001
		-10.36		
TG	4주	-11.28 ±4.06	0.21 ±3.98	0.0368
		-11.49		
	8주	-6.25 ±4.94	0.26 ±4.88	0.3356
		-6.51		
HDL-C	4주	8.63 ±1.66	6.81 ±1.63	0.4134
		1.82		
	8주	4.43 ±1.81	5.86 ±1.78	0.5595
		-1.42		
non-HDL-C	4주	-41.89 ±1.48	-25.67 ±1.45	<0.001
		-16.22		
	8주	-40.57 ±1.58	-26.80 ±1.55	<0.001
		-13.77		
Apo A-1	4주	5.64 ±1.31	5.52 ±1.28	0.9466
		0.12		
	8주	5.62 ±1.32	7.12 ±1.29	0.3949
		-1.50		
Apo B	4주	-35.81 ±1.28	-23.21 ±1.25	<0.001
		-12.60		
	8주	-34.15 ±1.41	-24.37 ±1.38	<0.001
		-9.78		
LDL-C/HDL-C 변화율(%)	4주	-48.09 ±1.78	-30.62 ±1.74	<0.001
		-17.46		
	8주	-45.67 ±1.90	-32.58 ±1.86	<0.001
		-13.09		

LDL-C 치료 목표 달성률(%)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여용량	투여기간	평가항목	결과

<주요 제외기준>
1. 제외되는 대상 질환
 2) 조절되지 않는 고혈압 환자(SBP ≥ 180 mmHg 또는 DBP ≥ 110 mmHg)
3. 임상 실험실 검사 결과
 1) 혈청 AST, ALT ≥ 3 X ULN
 2) CK(CPK) ≥ 3 X ULN
 3) Scr ≥ 2 X ULN
 4) eGFR(CKD-EPI) < 30 mL/min/1.73m^2
 5) HbA1c ≥ 9%
 6) TSH ≥ 1.5 X ULN

· 시험대상자 수
- 목표 대상자 수: 110명
- 무작위 배정된 대상자 수 : 129명(시험군 63명, 대조군 66명)
- SS : 129명(시험군 63명, 대조군 66명)
- FAS : 128명(시험군 63명, 대조군 65명)
- PPS : 121명(시험군 59명, 대조군 62명)

Table 11.1 분석군 현황 (Randomized Set)

	시험군 (Pitavastatin Calcium 1mg +Ezetimiba 10mg) (N=63)	대조군 (Pitavastatin Calcium 1mg) (N=66)	Total (N=129)
Randomized Set	63	66	129
Safety Set (SS), n (%)	63 (100.00)	66 (100.00)	129 (100.00)
Safety Set 제외 사유			
- 치료기용 임상시험용 의약품 미투여	0	0	0
Full Analysis Set (FAS), n (%)	63 (100.00)	65 (98.48)	128 (99.22)
FAS 제외 사유			
- 베이스라인 대비 치료기용 임상시험용 의약품 투여 이후 일차 유효성 평가 결과 누락	0	1	1
Per Protocol Set (PPS), n (%)	59 (93.65)	62 (93.94)	121 (93.80)
PPS 제외 사유			
- 중도탈락	1	0	1
- 일차 유효성 평가 Visit window 위반	0	2	2
- 중앙 검사실 일차 관련 위반	1	1	2
- 임상시험 기간 동안 유효성 및 안전성 평가에 영향을 줄 수 있는 병용금지 약물을 투여한 경우	2	0	2

시험군: AD-2281 + AD-2282 투여군
대조군: AD-2281 + AD-2282 위약 투여군

Visit	시험군 (Pitavastatin Calcium 1mg + Ezetimibe 10mg) (N=63)	대조군 (Pitavastatin Calcium 1mg) (N=65)
Week 4 (Visit 3), n (%)		
Group 1 (저위험군)	9 (14.29)	9 (13.85)
Group 2 (중등도 위험군)	8 (12.70)	9 (13.85)
Group 3 (고위험군 A)	0 (0.00)	0 (0.00)
Group 4 (고위험군 B)	2 (3.17)	1 (1.54)
Group 5 (초고위험군)	3 (4.76)	0 (0.00)
전체	22 (34.92)	19 (29.23)
Logistic regression results at Week 4 (Visit 3)		
Odds ratio	3.25	
95% CI of odds ratio	0.6287, 16.8211	
p-value	0.1596 [L]	
Week 8 (Visit 4), n (%)		
Group 1 (저위험군)	9 (14.29)	9 (13.85)
Group 2 (중등도 위험군)	8 (12.70)	7 (10.77)
Group 3 (고위험군 A)	0 (0.00)	0 (0.00)
Group 4 (고위험군 B)	3 (4.76)	1 (1.54)
Group 5 (초고위험군)	3 (4.76)	0 (0.00)
전체	23 (36.51)	17 (26.15)
Logistic regression results at Week 8 (Visit 4)		
Odds ratio	5.33	
95% CI of odds ratio	1.0868, 26.1433	
p-value	0.0392 [L]	

시험군: AD-2281 + AD-2282 투여군
대조군: AD-2281 + AD-2282 위약 투여군
p-value: [L] logistic regression model [F] Firth' s penalized maximum likelihood
Logistic regression: logistic regression model을 이용함. 오즈비가 추정되지 않는 경우 Firth' s penalized maximum likelihood를 이용하여 제시함.

[안전성 결과] 129명 (시험군 63명, 대조군 66명)
· AE : 시험군 9.52%(6/63명, 8건), 대조군 24.24%(16/66명, 21건)

기관계	이상사례	피타바스타틴칼슘 1 mg + 에제티미브 10 mg 병용 투여군 (n=63)	피타바스타틴칼슘 1 mg 단독 투여군 (n=66)
감염 및 기생충 감염	비인두염	0	3 (4.55)
	급성 부비동염	1 (1.59)	0
	고막염	1 (1.59)	0
각종 위장관 장애	복부 불편감	1 (1.59)	0
	복통	1 (1.59)	0
	설사	0	1 (1.52)
전신 장애 및 투여부위 병태	흉통	1 (1.59)	1 (1.52)
	흉부 불편감	0	1 (1.52)
각종 신경계 장애	두통	0	2 (3.03)
	어지러움	0	1 (1.52)
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	0	1 (1.52)
	근육통	0	1 (1.52)
	경부 통증	0	1 (1.52)
임상 검사	혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0	2 (3.03)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란	0	1 (1.52)
	폐 종괴	1 (1.59)	0
피부 및 피하 조직 장애	소양증	1 (1.59)	0
	발진	1 (1.59)	0
각종 심장 장애	협심증	0	1 (1.52)
각종 뇌 장애	백내장	0	1 (1.52)
손상, 중독 및 시술 합병증	인대 염좌	0	1 (1.52)
각종 정신 장애	정신 상태 변화	0	1 (1.52)
신장 및 요로 장애	혈뇨	0	1 (1.52)

· ADR : 시험군 3.17%(2/63명, 4건), 대조군 1.52%(1/66명, 1건)

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자 (Enrolled/Treated)</th><th>투여용량</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>기관계</th><th>약물이상반응</th><th>피타바스타틴칼슘 1 mg + 에제티미브 10 mg 병용 투여군 (n=63)</th><th>피타바스타틴칼슘 1 mg 단독 투여군 (n=66)</th></tr>
<tr><td>피부 및 피하 조직 장애</td><td>소양증</td><td>1 (1.59)</td><td>0</td></tr>
<tr><td></td><td>발진</td><td>1 (1.59)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>각종 위장관 장애</td><td>복통</td><td>1 (1.59)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>전신 장애 및 투여부위 병태</td><td>흉통</td><td>1 (1.59)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>근골격 및 결합 조직 장애</td><td>근육통</td><td>0</td><td>1 (1.52)</td></tr>
</table>
· SAE : 1.52%(대조군 1명, 1건), 흉통
· 사망 : 없음
· 중증도 : (시험군) 경증 및 중등증 각 4건, (대조군) 경증 18건, 중등증 3건
</td></tr>
</table>

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 피타바스타틴 1mg, 에제티미브 10mg 병용투여와 피타바스타틴/에제티미브 1/10mg 복합제 단독투여 시 BE 시험 1건 제출 (AD-228BE-02)

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- DDI 시험 1건 제출 (22-PE-8101)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 제3상 임상시험 1건 제출 (AD-228P3)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 AD-2281(리바로정1밀리그램)과 AD-2282(이지트롤정)의 8주 병용 투여 후 유효성 및 안전성 평가 (피타바스타틴 단독투여 대비 병용투여 시 우월성 입증)

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. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 피타바스타틴 1mg과에

제티미브 10mg 병용 투여 시 피타바스타틴 1mg 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음(군간 차이 각 -14.77%[95% CI -19.3770, -10.1713, p<0.0001]]. PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음

6.5.7. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군 및 대조군 간 유사하였으며, 새롭게 확인된 안전성 프로파일은 없었음

6.5. 가교자료

- 해당없음

6.6 임상에 대한 심사자의견

- 약물상호작용시험 자료 : 피타바스타틴과 에제티미브의 각 단일제 또는 병용 반복 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
- 피타바스타틴 1/10mg 복합제 생체이용률 자료 : 피타바스타틴 1mg과 에제티미브 10mg의 병용투여와 피타바스타틴/에제티미브 1/10mg 복합제 단회 경구투여 후 생체이용률 비교 시 통계학적으로 동등성 범위내였음.
- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 피타바스타틴 1mg과에제티미브 10mg 병용 투여 시 피타바스타틴 1mg 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음(군간 차이 각 -14.77%[95% CI -19.3770, -10.1713, p<0.0001]]. PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 피타바스타틴 및 에제티미브 단일제와 허가사항 비교자료 제출. 끝.

[붙임 2] 위해성 관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	일성아이에스㈜	**허가일**	2026-01-29
제품명	피에젯타정1/10밀리그램 (피타바스타틴칼슘수화물, 에제티미브)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 V1.1 2025.12.08.
주성분 및 함량	피타바스타틴칼슘수화물1.102mg(피타바스타틴칼슘으로서 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		
· 횡문근 융해, 근병증 · 면역-매개 괴사성 근병증 · 간장애 · 혈소판 감소증/혈소판 수 감소 · 간질성 폐 질환	일반적인 의약품 감시활동 사용성적조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
해당 없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
· 소아에서의 사용 · 고령자에서의 사용 · 임부 및 수유부에서의 사용 · 장기 사용 · 간장애 환자 · 신장애 환자	일반적인 의약품 감시활동 사용성적조사	첨부문서