의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-01-31</td><td>접수번호</td><td>20250059506(2/160/10mg)
20250059507(2/160/5mg)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 (3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">제이더블유중외제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">리바로하이정2/160/10밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물,발사르탄,암로디핀베실산염)
리바로하이정2/160/5밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물,발사르탄,암로디핀베실산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">암로디핀베실산염(20111028-130-H-193-34),
발사르탄(20110630-135-H-152-22), 피타바스타틴칼슘(수269-2-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
(2/160/10mg) 1정(약 412.0mg 중) 피타바스타틴 2mg, 발사르탄 160.0mg, 암로디핀 10mg
(2/160/5mg) 1정(약 412.0mg 중) 피타바스타틴칼슘 2mg, 발사르탄 160.0mg, 암로디핀 5mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.09.30.</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">해당 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
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 강선경 심사원, 서현옥 연구관, 김소희 과장
(기시) 권혁진 심사원, 권경진 연구관, 고용석 과장
(RMP) 정희금 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

이 약은 암로디핀/발사르탄 복합제와 피타바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ▷ 암로디핀/발사르탄 복합제 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 ▷ 피타바스타틴 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형, Fredrickson type IIa) 및 혼합형 이상지질혈증 환자(Fredrickson type IIb)의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제

○ 용법·용량

이 약은 1일 1회 1정을 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침 식전)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/발사르탄 복합제 및 피타바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. 암로디핀/발사르탄 복합제와 피타바스타틴 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. ▷ 암로디핀/발사르탄 복합제 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 암로디핀/발사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. ・5/80밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. ・5/160밀리그램: 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. ・10/160밀리그램: 암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. 신장애 환자 : 경증 및 중등도의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투

석환자는 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다. 중등도 신장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.
간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경화, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다.
65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.
▷ 피타바스타틴
이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다.
성인의 경우 통상 초회용량으로 피타바스타틴칼슘으로서 1회 1~2 밀리그램을 1일 1회 복용한다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4밀리그램까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 증감하며, 이약의 치료효과는 지속적인 투여로 유지된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. ('2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것', '7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄·담즙분비정지, 담즙정체 환자
4) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소수치의 지속적 상승이 있는 환자
5) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)(사용경험이 없음)
6) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m^2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
7) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
8) 원발성 고알도스테론 혈증 환자(원발성 고알도스테론 혈증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
9) 중증의 대동맥판협착증 환자
10) 쇼크 환자
11) 근병증환자
12) 사이클로스포린 병용투여 환자
13) 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 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자

위약 비교 임상시험에서 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예. 고용량의 이뇨제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자)에서, 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.

이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.

2) 고칼륨혈증 환자

이 약과 칼륨보조제, 칼륨보존이뇨제, 칼륨을 함유한 식염 대용물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

3) 신장 동맥 협착 환자

이 약은 발사르탄에 의해 양측성 또는 편측 신동맥 협착이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.

4) 신장 이식 환자

최근 신장이식을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.

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

6) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 횡문근 융해의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 횡문근 융해로 인하여 급격한 신기능악화가 나타날 수 있다.)

7) 혈관부종

발사르탄을 투여 받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관부종(후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약물 투여로 인해 혈관 부종이 유발된 경험이 있었다. 이 약 투여시 혈관 부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안된다.

8) 심부전 또는 심근경색 후 환자

일반적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 사용시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRIASE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시킴에도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)또는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근 경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.

9) 급성 심근 경색 환자

칼슘채널차단제(예,암로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성 심근 경색의 발현빈도, 유병기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었다.

10) 대동맥판막 및 승모판 협착, 폐쇄성 비대심장근육병증 환자
다른 모든 혈관이완제와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대심장근육병증 환자에서 암로디핀 투여시 특별한 주의가 필요하다.
11) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단
발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
12) 경증 ~ 중등도 간장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(피타바스타틴칼슘은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)
13) 알코올 과다섭취 환자
14) 피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (횡문근융해증이 나타나기 쉽다.)
15) 갑상선 기능 저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장해 병력이 있는 환자
16) 고령자
17) 중증의 저혈압 환자
18) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
19) 혈액투석 중인 환자, 엄격한 염분 제한요법(low-salt therapy) 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 증량하는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 한다.)
20) 수술 전 24시간 이내의 환자
21) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

4. 이상반응

1) 암로디핀/발사르탄/피타바스타틴 복합제
이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 155명에게 8주간 암로디핀/발사르탄 복합제 및 피타바스타틴 병용투여(54명) 또는 암로디핀/발사르탄 복합제(49명) 또는 발사르탄 및 피타바스타틴 병용(52명) 투여한 무작위배정, 이중눈가림 3상 임상시험에서 평가되었다.
암로디핀/발사르탄 복합제 및 피타바스타틴 병용투여군(54명)에서 시험약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.
[표1] 시험군(n=54)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도
	흔하게(≥ 1/100, <1/10)
감염	COVID-19, 비인두염
전신 장애 및 투여부위 병태	전신 부종*, 말초 부종
임상검사	혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가*
신경계 이상	두통*
피부 및 피하조직 이상	가려움
귀 및 미로이상	돌발성 난청

위장관 이상	장 협착
* 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 관련 있다고 판단한 이상반응	

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험 및 시판후 경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

(1) 암로디핀

약물과의 인과관계와 상관없이 암로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 [표2]와 같다.

[표2] 암로디핀 단독투여시 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않게	복시
혈액 및 림프계 이상	매우 드물게	혈소판감소증, 백혈구 감소증
면역계 이상	매우 드물게	알러지 반응
대사 및 영양 이상	매우 드물게	고혈당증
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 감정변화
신경계 이상	흔하지 않게	떨림, 감각저하, 미각이상
	매우 드물게	말초 신경병, 과다근육긴장증
심장 이상	매우 드물게	부정맥, 서맥, 심방세동, 심실성 빈맥, 심근경색
혈관 이상	매우 드물게	혈관염
호흡기, 흉부 및 종격이상	흔하지 않게	호흡곤란, 비염
위장관 이상	흔하지 않게	구토, 소화불량
	매우 드물게	췌장염, 위염, 잇몸증식
간담도계 이상	매우 드물게	간염, 황달
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	탈모증, 자색반증, 피부 탈색, 광과민반응
	매우 드물게	혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐존슨 증후군
근골격 및 연조직 이상	흔하지 않게	근육통
신장 및 방광 이상	흔하지 않게	배뇨장애, 야뇨증
생식기 및 유방 이상	흔하지 않게	여성유방증
전신 이상 및 투여부위	흔하지 않게	통증, 권태감, 가슴통증
임상검사	흔하지 않게	체중감소, 체중 증가
	매우 드물게	간 효소 증가(대부분 담즙정체와 관련)

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간 효소 상승 (대부분 담즙분비장애 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 정신적 장애, 탈락피부염, 스티븐스 존슨 증후군, 광민감성 반응, 독성 표피 괴사 용해가 보고되었다(빈도불명).

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

(2) 발사르탄

[표3] 발사르탄 단독투여시 발생한 약물이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
혈액 및 림프계	알려지지 않음	헤모글로빈 감소 헤마토크릿 감소 호중구 감소

		혈소판 감소
면역계	알려지지 않음	혈청병을 포함한 과민증
대사 및 영양	알려지지 않음	혈청 칼륨 증가
혈관	알려지지 않음	혈관염
간 및 담도	알려지지 않음	간기능 수치(혈청 빌리루빈 포함) 상승
피부 및 피하조직	알려지지 않음	혈관 부종, 수포성 피부염
근골격계 및 연결조직	알려지지 않음	근육통
신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	신부전 및 신-손상 혈청 크레아티닌 상승

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다: 불면, 성욕 저하, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 바이러스 감염

시판 후 사용시 장 혈관 부종이 보고되었다(매우 드물게).

추가적인 안전성 정보는 발사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

(3) 피타바스타틴

(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, 혈청 AST(GOT) 상승 등이었다(일본승인시). 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.

(소아)

소아를 대상으로 실시한 임상시험에서 나타난 주된 이상반응은 두통, 복통, 근육통 등이었다.

- 횡문근 융해(빈도불명) : 근육통, 무력감, CPK 증가, 혈액 및 소변 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근 융해가 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 횡문근 융해로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.
- 근병증(Myopathy, 빈도불명) : 근병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 간 기능 장애, 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.
- 혈소판 감소(빈도불명): 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 과민 증상 : 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 홍반, 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 간장: 드물게 빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 증가가 일어나고, 때때로 AST(GOT)상승, ALT(GPT)상승, γ-GT상승, ALP상승, LDH상승이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 정신신경계: 드물게 경직, 졸림, 불면이 나타나며, 때때로 두통, 머리 무거움, 경직, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다

- 소화기계: 드물게 구갈, 소화 불량, 복통, 복부 팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕 부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위 불편감, 설사가 나타날 수 있다.
- 혈액계: 드물게 혈소판 감소, 과립구 수 감소, 백혈구 감소, 호산구 수 증가, 백혈구 증가, 글로불린 증가, 쿰스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.
- 신장: 드물게 빈뇨, BUN 증가, 혈청 크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.
- 내분비계: 드물게 알도스테론 감소, 알도스테론 증가, ACTH(부신피질자극호르몬) 증가, 코르티솔(Cortisol) 증가가 나타나며 때때로 테스토스테론 감소가 일어날 수 있다.
- 근육: 드물게 근육 경련, 혈액 미오글로빈 증가가 나타나며 때때로 CPK 증가, 근육 통증, 무력감이 나타날 수 있다. 횡문근 융해의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지한다.
- 기타: 드물게 두근거림, 피로, 피부 통증, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야 흐림, 광시증(flash vision), 난청, 소변 잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각 이상, 착색뇨가 나타나며, 때때로 생활 권태감, ANA(항핵항체) 양성이 일어날 수 있다. 빈도는 알 수 없으나 탈모가 보고된 바 있다.

• 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 신경정신계: 수면 장애(불면 및 악몽 포함), 기억 상실, 우울
- 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 비뇨생식기계: 성 기능 이상
- 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: 면역 매개 괴사성 근병증

• 국내 시판 후 조사결과

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

① 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.19%(124명/5,659명, 171건)로, ALT 증가 0.76%(43명/5,659명, 43건), 저색소성 빈혈 0.44%(25명/5,659명, 25건), AST증가 0.42%(24명/5,659명, 24건), CPK 증가 0.16%(9명/5,659명, 9건), 근육통 0.12%(7명/5,659명, 7건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물유해반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.
- 전신: 얼굴 부종, 부종, 팔 부종, 과민성
- 신경계: 두통, 어지러움, 피부 저림
- 정신계: 불면, 수면 장애, 식욕 상실
- 순환계: 혈압 상승, 흉부 불편감
- 근골격계: 무력증
- 위장관계: 복통, 소화 불량, 구갈, 변비, 구역
- 간담도계: 감마 GT 증가
- 대사 및 영양: LDH 증가, ALP 증가
- 피부 및 부속기관: 가려움증, 두드러기
- 혈액: 혈소판감소증
- 요로계: 혈액 크레아티닌 증가, BUN 증가

② 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.74%(42명/5,659명, 46건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배

제할 수 없는 약물유해반응은 혈압 상승 0.07%(4명/5,659명, 4건), 피부 저림 및 흉부 불편감 각각 0.02%(1명/5,659명, 1건)이었다.

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

④ 시판 후 조사 기간동안 보고된 자발보고에서 횡문근 융해가 1명에서 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작시 주의

운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의 한다.

2) 암로디핀

(1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

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

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

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

3) 발사르탄

(1) 발사르탄의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

① 혈액 투석중인 환자

② 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증상관련 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)

③ 엄격한 염분 제한 중인 환자

(2) 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 발사르탄 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 발사르탄 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

(3) 신장 동맥 협착 환자: 2차 편측 신동맥 협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성

면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.

(4) 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 발사르탄 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 발사르탄 투여시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.

(5) 발사르탄을 투여 받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다.

레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신II수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 발사르탄에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.

심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다.

몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 발사르탄 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.

(6) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.

(7) 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.

(8) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

4) 피타바스타틴

(1) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.

(2) 투여전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압·흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려한다.

(3) 투여중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(4) 간장애가 있는 성인 환자에게 투여할 경우에는 개시투여량을 1일 1밀리그램으로 하고 최대투여량은 1일 2밀리그램으로 한다. 또, 간장애가 있는 소아에게 투여하는 경우에는 1일 1밀리그램을 투여한다.

(5) 이 약은 투여량의 증가에 따라 횡문근 융해와 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4밀리그램까지 증량할 경우 CK 증가, 미오글로빈뇨, 근병증 및 무력감 등과 같은 횡문근 융해 전구증상에 주의

해야 한다.

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

(7) 골격근 : 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근육염 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근육염의 임상적 증후나 CPK치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.

(8) 이 약은 Fredrickson type Ⅰ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ형에 대하여 연구된 바 없다.

(9) 기능적 LDL 수용체 결핍인 동형접합 가족형 고콜레스테롤 혈증에 대하여 연구된 바 없다.

(10) 간질성 폐 질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐 질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡 곤란, 마른 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

(11) 당뇨병: 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m^2, 중성 지방 증가, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

(12) 면역 매개 괴사성 근병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역 매개 괴사성 근병증이 보고되었다. 면역 매개 괴사성 근병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

6. 상호작용

암로디핀 10 mg, 발사르탄 160 mg, 피타바스타틴 4 mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용시험에서 약동학적 약물상호 작용이 관찰되지 않았다.

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

1) 암로디핀

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

(2) CYP3A4 저해제: 고령자에서 암로디핀 5mg과 딜티아젬 1일 180mg을 복합투여한 경우에 암로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)의 경우 암로디핀의 혈중 농도를 딜티아젬 보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 암로디핀은 CYP3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다.

(3) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트존스 워트)와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

(4) 기타 : 암로디핀 단독투여시, 티아지드계 이뇨제, 알파-차단제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제 (Angiotensin converting enzyme inhibitor), 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와파린, 아토로바스타틴, 실데나필, 알루미늄/마그네슘(제산제), 시메티딘, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제, 에탄올(알코올), 사이클로스포린과 병용시 안전하였다.

(5) 자몽주스: 자몽주스와 병용투여 시 CYP3A4 저해로 인해 암로디핀의 노출이 증가할 수 있다. 그러나, 20명의 건강한 지원자에 240 mL의 자몽주스와 암로디핀 10mg의 단회 경구투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

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

(7) 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

2) 발사르탄

(1) 안지오텐신 수용체 차단제, ACE 저해제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 발사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m^2)에게 발사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

(2) 칼륨: 칼륨 보조제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염대용 물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

(3) 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 안지오텐신 II 수용체 길항제가 NSAIDs(예, 항염증요법으로 아스피린, COX-2 저해제)와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히, 고령 환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여환자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.

(4) 리튬 : 리튬제제와 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.

(5) 전달체(transporters): 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.

(6) 발사르탄 단독투여 시, 다음의 약들과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다: 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.

3) 피타바스타틴

이 약은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다.(CYP2C9에 의해 약간 대사된다.)

(1) 사이클로스포린에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승(Cmax 6.6배, AUC 4.6배)하여 급격한 신기능악화를

수반하는 횡문근 융해 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 횡문근 융해가 나타나기 쉬우므로 병용투여는 피하는 것이 바람직하다. 치료상 부득이하다고 판단하여 병용투여하였을 경우 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 소변 미오글로빈 증가 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 횡문근 융해가 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 소변 중 미오글로빈 증가 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

(4) 니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근 융해가 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 소변 미오글로빈 증가 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉각 투여를 중지하여야 한다.

(5) 콜레스티라민과 병용에 의해 이 약의 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 횡문근 융해가 나타날 수 있다. 자각증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 소변 미오글로빈 증가 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 악화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

(7) 리팜피신과 병용시 이 약의 Cmax가 2.0배, AUC가 1.3배로 상승했다는 보고가 있다.

(8) 피타바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근 융해를 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.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다.

1) 임부

(1) 암로디핀/발사르탄 복합제

안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 안지오텐신 전환효소 저해제(레닌-안지오텐신-알도스테론 체계(RAAS)에 작용하는 특수한 약물군)를 임신 2기 및 3기에 복용한 임부에게서 발달중인 태자에 대한 손상과 사망이 보고된 바 있다. 그리고 임신 1기에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사르탄을 우발적으로 복용한 임부에서 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 이 약도 임신 중 또는 임신을 할 계획이 있는 경우에 사용해서는 안 된다. 의사는 임신할 가능성이 있는 여성에게 RAAS에 작용하는 약물을 처방할 때에 임신 중 이러한 약물의 잠재적 위험성에 대해 설명해주어야 한다.

이 약 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다.

(2) 피타바스타틴

HMG-CoA 환원효소 저해제는 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) 수유부

발사르탄은 랫드의 모유로 이행되는 것이 확인되었고, 암로디핀은 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 따라서 수유중에는 이 약을 투여하지 않고, 부득이 복용중인 수유부는 수유를 중단해야 한다.

3) 생식 가능성이 있는 남성 및 여성

이 약 및 각각의 단일제에서 생식능에 대한 임상연구는 없었다. 이 약에 대한 생식능에 대한 비임상자료는 없지만, 발사르탄 및 암로디핀 각각의 성분으로 실시한 비임상시험에서 생식능에 대한 영향을 나타내지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

만18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 이 약을 고령자에 투여시 용량 조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여한다. 75세 이상의 고령자의 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.
2) 고령자인 경우에는 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않다고 보기 때문에, 저용량으로부터 투여를 시작하는 등, 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 고령자에 대한 약물동태 시험에서 발사르탄의 혈중농도가 비고령자에 비해 높은 것으로 나타났다. 고령자에서 피타바스타틴칼슘에 의해 횡문근 융해가 나타나기 쉽다는 보고가 있다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 발사르탄/암로디핀을 투여 받은 고혈압 환자 중 검사수치가 기저치에서 명백하게 변한 환자는 매우 적었다. 암로디핀/발사르탄 병용군(5.5%) 및 발사르탄 단독투여군(5.5%)에서는 위약투여군(4.5%) 보다 높은 혈중요소질소(BUN)을 나타냈다.
2) 발사르탄 투여시 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

1) 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇼크 상태에 이르게 되거나 쇼크가 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게

감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합률이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다. 암로디핀 과다 투여 시 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복용 24-48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있다.

2) 발사르탄

발사르탄의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식 저하, 순환 허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용직후라면 구토를 유도하거나 약용탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨작용을 유발하여 혈압 강하 효과를 나타낸다.

(2) 발사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin Ⅱ 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 레닌(renin) 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다.

(3) 피타바스타틴: 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소 저해제로 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약(암로디핀/발사르탄/피타바스타틴)과 기허가된 의약품(암로디핀/발사르탄 복합제와 피타바스타틴 단일제) 병용투여의 안전성 및 약동학적 특성을 비교하기 위한 시험이 2편 수행되었다. 3제 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 암로디핀/발사르탄 10/160 mg과 피타바스타틴 4 mg(시험 1) 또는 2 mg(시험 2)을 각 시험당 총 46명의 건강한 성인에게 공복시 단회투여하였다(2×4 교차시험). 혈중 암로디핀, 발사르탄, 피타바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 의약품동등성 범위 내에 있었다.

(2) 암로디핀, 발사르탄, 피타바스타틴의 약동학적 약물상호작용 및 안전성 평가를 위한 시험이 1편 수

행되었다. 총 29명의 건강한 성인이 참여하였으며, 피타바스타틴 4mg, 발사르탄 160mg 병용투여 7일간, 암로디핀 10mg을 10일간, 피타바스타틴 4mg, 발사르탄 160mg, 암로디핀 10mg 병용투여 10일간 복용하였다. 시험결과 임상적 의의가 있는 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 155명을 대상으로 8주 동안 시험군[발사르탄/암로디핀 160/10mg 복합제 및 피타바스타틴 4mg 병용투여(54명)] 또는 발사르탄/암로디핀 160/10mg 복합제(49명) 또는 발사르탄 160mg 및 피타바스타틴 4mg 병용투여(52명)의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군 시험이 1편 수행되었다.

임상시험 참여에 적격한 시험대상자는 Visit 2 이전 최소 4주 이상(fibrate의 경우 6주 이상) 항고혈압제 및 지질조절제 휴약기 및 Visit 3 이전 최소 4주 이상 발사르탄 160 mg 도입기(run-in period)를 진행한 후, 임상시험용 의약품을 8주간 투여하였다.

공동 일차 유효성 평가변수로서, 발사르탄 160mg과 피타바스타틴 4mg 병용 투여군과 비교한 시험군의 베이스라인 대비 msSBP 변화량 및 발사르탄/암로디핀 160/10mg 복합제 투여군과 비교한 시험군의 베이스라인 대비 LDL-C 변화율을 평가하였다.

베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량은 시험군 –22.060±2.774 mmHg, 발사르탄 160mg과 피타바스타틴 4mg 병용 투여군 –3.358±2.885 mmHg이었으며, 두 군 간 msSBP 변화량 차이는 -18.702±2.822 mmHg로 이는 통계적으로 유의하였다($p<0.0001$).

베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율은 시험군 –38.254±3.667 %, 발사르탄/암로디핀 160/10mg 복합제 투여군 –1.320±4.130 %이었으며, 두 군 간 LDL-C 수치 변화율 차이는 –36.934±3.472%로 이는 통계적으로 유의하였다($p<0.0001$).

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

랫드에서 시험물질(암로디핀/발사르탄/피타바스타틴)을 4주 및 13주간 경구 투여한 반복투여독성시험이 실시되었고, 각 단일 성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

(2) 각 단일제에 대하여 알려진 독성시험 정보는 다음과 같다.

① 암로디핀

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

② 발사르탄

임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600 mg/kg/day를 투여한 랫드의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연됨이 관찰되었다.

랫드의 수태능시험에서 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대권장용량(MRHD)의 약 6 배인 200mg/kg/day까지 경구 투여시 수컷 또는 암컷 랫드의 생식능력에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다.

마우스, 랫드, 토끼에 대한 배태자 발생시험에서 600mg/kg/day를 투여한 랫드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에게서 모체 독성과 연관된 태자독성이 관찰되었다. 이 용량은 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배이다(60kg 환자에 대하여 320mg/day 경구 용량 가정 시). 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태자 독성의 증거가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배이다.

③ 피타바스타틴 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.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, - 2/160/10 mg: 제조일로부터 24개월 - 2/160/5 mg: 제조일로부터 24개월

○ 제조원

자사제조, 제이더블유중외제약(주), 충청남도 당진시 송악읍 한진1길 56

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 암로디핀베실산염

- 등록번호: 20111028-130-H-193-34
- 제조소 명칭: 대봉엘에스(주),Changzhou Ruiming Pharmaceutical Co. Ltd
- 소재지: 인천광역시 남동구 능허대로649번길 123 (고잔동),No.1558 Longjiang Bei Road, Changzhou City, Xinbei District, China-213 127 Chunjiang Town, Jiangsu Province, China

○ 주성분명: 발사르탄

- 등록번호: 20110630-135-H-152-22
- 제조소 명칭: (주)파마코스텍,Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd,Zhuhai Rundu Pharmaceutical Co., Ltd
- 소재지: 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 47,No.15, Donghai 5th Avenue, Zhejiang Provincial Chemical and Medical Raw Materials Base Linhai Zone, Taizhou City, Zhejiang, China,No.6, North Airport Road, Sanzao Town, Jinwan District, Zhuhai Guangdong 519041 P.R. China

○ 주성분명: 피타바스타틴칼슘

- 등록번호: 수269-2-ND
- 제조소 명칭: Onoda Plant, Nissan Chemical Corporation

- 소재지: 6903-1, Oaza Onoda, Sanyo Onoda, Yamaguchi 756-0093 Japan

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

○ 의약품등의사전검토-안유에관한자료-의약품-신약외-리바로하이정4/160/10밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물, 발사르탄, 암로디핀베실산염)(접수번호 20230213247)

- 질의사항: 예상 허가 사항(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항) 및 안전성 유효성 관련 CTD(M2, M5, 임상결과보고서)

○ 의약품등의사전검토-기시에관한자료-의약품-그밖의의약품등-리바로하이정4/160/10밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물, 발사르탄, 암로디핀베실산염)(접수번호 20230146779)

- 질의사항: 기준 및 시험방법 설정의 타당성 여부

○ 의약품등의사전검토-그밖의의약품등의품목허가신고등에필요한자료 -리바로하이정(접수번호 20240152362)

- 질의사항: 함량고저 비교용출 자료로서 저용량 개발 타당성 문의

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025-03-28		
보완요청일자	2025-06-23(1차) 2025-08-22(2차)	2025-06-23(1차) 2025-08-22(2차)	2025-06-23(1차) 2025-08-22(2차)
보완접수일자	2025-09-01(1차) 2025-09-26(2차)	2025-09-01(1차) 2025-09-26(2차)	2025-09-01(1차) 2025-09-26(2차)
최종처리일자	2025-09-30	2025-09-30	2025-09-30

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 고혈압 및 이상지질혈증 동시 치료 목적으로 국내 기허가된 피타바스타틴 및 발사르탄/암로디핀을 근거로 하는 새로운 조성의 복합제로 2/160/10, 2/160/5mg의 2가지 함량 제제에 대하여 허가 신청함
  - 참고로, 동일 성분 4가지 함량 제제(4/160/10, 4/160/5, 4/80/5, 2/80/5mg)는 2025.09.24.에 허가됨
  - 기검토된 자료 외, 생물학적동등성 자료 및 비교용출시험자료 각 1편씩 추가 제출됨
- 동 품목의 허가를 위하여 2편의 독성시험자료와 4편의 임상시험성적에 관한 자료를 제출함
  - 독성시험에 관한 자료: 복합제의 독성시험자료로 4주, 13주 반복투여독성시험자료를 제출하였으며, 복합제 투여군과 단독 투여군 비교시 새로운 독성 및 독성 상승 작용은 관찰되지 않았음
  - 치료적 확증 임상시험: 단일제 병용투여(엑스포지정10/160mg, 리바로정4mg 병용투여)로 치료적 확증 임상시험을 실시하여 고혈압과 이상지질혈증 치료 효과를 확인함. 베이스라인 대비 8주 시점에서 피타바스타틴/발사르탄 투여군에 비해 3제 복합 투여군의 msSBP 변화량이 유의하게 감소하였고, 암로디핀/발사르탄 투여군에 비해 3제 복합 투여군의 LDL-C 변화율은 유의하게 감소하였음
  - 생물약제학시험(2편): 3제 복합제(JW0102)와 고혈압 복합제(엑스포지정) 및 이상지질혈증치료제(리바로정)의 병용투여와의 생물학적 동등성을 입증한 후 저함량 제제에 대해서는 함량고저 비교용출시험을 통하여 생물학적 동등성시험을 갈음함

생물학적동등성시험	4/160/10mg			2/160/10mg
비교용출시험	4/160/5mg	4/80/5mg	2/80/5mg	2/160/5mg

  - 약물상호작용시험: 항정상태에서 암로디핀과 피타바스타틴의 노출은 동등성 범위였지만, 발사르탄의 AUCss,τ 및 Css,max는 각각 약 1.18배, 1.24배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않으므로 용량 조절이 필요하다고 판단되지 않음
- 허가사항과 관련하여, 최신 허가사항을 업데이트하였음

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) 및 약리작용
  - 암로디핀: 혈관 평활근과 심근 내로 칼슘 이온의 막 통과 유입을 억제하는 디하이드로피리딘(dihydropyridine)계 칼슘채널차단제(calcium channel blocker, CCB)로, 혈관 평활근에 말초동맥혈관 확장제로 직접 작용하여 말초 혈관 저항 감소 및 혈압 강하 효과를 나타내는 항고혈압제임
  - 발사르탄: 안지오텐신수용체차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker) 계열성분으로, 강력한 혈관수축물질인 angiotensin II 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 안지오텐신 II의 혈관 수축 작용 및 알도스테론 분비를 차단하여 혈압을 낮추는 항고혈압제임
  - 피타바스타틴: 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소저해제로 콜레스테롤 생합성의

초기 속도조절단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 콜레스테롤 합성을 저해하는 고콜레스테롤혈증 치료제임

1.2. 기원 및 개발경위

- 본태성 고혈압 및 이상지질혈증 동시 치료 목적의 고정용량 복합제(fixed-dose combination)을 개발하고자 하여 환자들의 복약순응도를 개선하고자 함

- 심혈관질환 환자 또는 심혈관질환 위험인자가 있는 환자를 대상으로 고정용량 복합제 또는 개개 단일제를 병용투여한 대규모 임상시험자료를 메타분석한 결과 복합제군에서 대조군 대비 복약순응도가 평균 1.58배 높았고($p<0.001$), SBP 2.46mmHg($p=0.02$), LDL-C는 0.09mmol/L 낮았음($p=0.04$)

* Lee SH(2016), Fixed-dose combination therapy for cardiovascular prevention. J Korean Med Assoc

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

이 약은 암로디핀/발사르탄 복합제와 피타바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ▷ 암로디핀/발사르탄 복합제 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 ▷ 피타바스타틴 원발성 콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형, Fredrickson type lla) 및 혼합형 이상지질혈증 환자(Fredrickson type llb)의 상승된 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 각 단일제 발사르탄/암로디핀 복합제 및 피타바스타틴 단일제의 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인현황:

연번	단계	접수번호/ 승인일	계획서번호 / 임상시험제목
1	1상 (DDI)	20200159645 2020-08-26	[JWP-PVA-101] 4/160/10mg 건강한 성인 남성 대상자에서 Pitavastatin/Valsartan과 Amlodipine의 단독 투여 대비 병용 반복투여시 약동학적 상호작용 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 반복투여, 고정순서, 3-시기 임상시험 -임상시험용 의약품: 리바로정4밀리그램(제이더블유중외제약㈜) 디오반필름코팅정160밀리그램(한국노바티스㈜) 노바스크정10밀리그램(한국화이자제약㈜)
2	1상 (BE)	20210034777 2021-05-04	[JWP-PVA-102] 4/160/10mg 건강한 성인 대상자에서 Pitavastatin 과 Valsartan/Amlodipine 병용투여 또는 리바로 VA 단독투여 후 안전성과 약동학적 특성을 확인하기 위한 무작위 배정, 공개, 단회투여, 공복, 2x4 교차시험 -시험약 : 리바로VA(JW 중외제약) 피타바스타틴/발사르탄/암로디핀 4/160/10mg

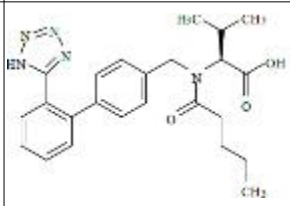
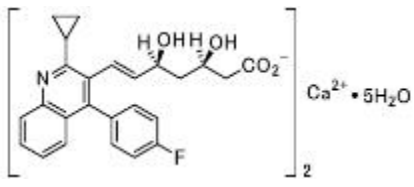
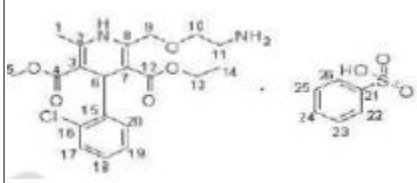
			-대조약 : 1) 리바로정4밀리그램(제이더블유중외제약㈜) 2) 엑스포지정 10/160mg(한국노바티스(주))
3	3상	20210143367 2021-08-09	[JWP-PVA-301] 4/160/10mg 고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 JW0101 C2101 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 제 3상 임상시험 -시험군 : 리바로정4밀리그램(제이더블유중외제약㈜) + 엑스포지정 10/160mg(한국노바티스(주)) 병용투여 -대조군 : 1) 리바로정4밀리그램(제이더블유중외제약㈜) 2) 엑스포지정 10/160mg(한국노바티스(주))
4	1상 (BE)	20240103149 2024-06-26	[JW24107] 2/160/10mg 건강한 성인에서 JW0106과 C2101 병용투여 및 JW0107 단독투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 공복, 2x4 교차 임상시험 -시험약 : 리바로VA(JW 중외제약) 피타바스타틴/발사르탄/암로디핀 2/160/10mg -대조약 : 1) 리바로정2밀리그램(제이더블유중외제약㈜) 2) 엑스포지정 10/160mg(한국노바티스(주))

- 사전검토: 리바로하이정4/160/10밀리그램(안유)(접수번호 20230213247(2023.12.15.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
발사르탄 (Valsartan)	N-(1-Oxopentyl)-N-[[2′-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1′-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine	$C_{24}H_{29}N_5O_3$ 435.52 g/mol	
피타바스타틴칼슘수화물 (Pitavastatin Calcium Hydrate)	Monocalcium bis (*3R,5S 6E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl) quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate pentahydrate	$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$ 971.06 g/mol	
암로디핀베실산염 (Amlodipine Besylate)	3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-, 3-ethyl 5-methylester, (±)-, monobenzenesulfonate.	$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ 567.05 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 발사르탄(USP)
- 피타바스타틴칼슘수화물(JP)
- 암로디핀베실산염(USP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(Alu-Alu)	기준 내 적합
중간조건시험	30℃/65% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

- 신청 품목은 국내 기허가된 피타바스타틴 및 암로디핀베실산염/발사르탄으로 구성된 복합제로, 의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전처 고시) 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준) 제2항에 따라 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음함

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량* (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
반복투여 독성시험	SD 랫드 (군당 암수 각 5마리)	경구	4주 (일 1회 투여)	- 대조군 - 복합제 투여군 저용량군: 0.4/16/1 중용량군: 1.2/48/3 고용량군: 3.6/144/9 - 단일제 투여군 피타바스타틴: 3.6 발사르탄: 144 암로디핀: 9	No	B19535	암수 복합제 고용량군에서, - 체중 증가율 및 사료섭취량 감소 - 혈액학 및 혈액생화학검사 상 HGB, HCT, RBC 감소 및 BUN 증가 경향 - 육안 및 조직병리학적 소견 상에서 전위의 비후와 과각화 확인 → 13주 반복투여 독성시험의 고용량은 3.6/144/9 mg/kg 미만으로 설정
	SD 랫드 (주시험군: 군당 암수 각 10마리, 회복군: 군당 암수 각 5마리 (대조군, 복합제 고용량군, 단일제투여군))	경구	13주 (일 1회 투여)	- 대조군 - 복합제 투여군 저용량군: 0.1/4/0.25 중용량군: 0.4/16/1 고용량군: 1.6/64/4 - 단일제 투여군 피타바스타틴: 1.6 발사르탄: 64 암로디핀: 4	Yes	B19536	암수 복합제 중용량 또는 고용량군의 육안 및 조직병리학적 소견에서, - 선위의 검은 병소 및 미란 (중용량 암컷 1례, 고용량 수컷 1례) - 전위 및 경계능의 점막 과증식 및 과각화증이 용량 의존적으로 관찰됨 → **무독성량(NOAEL) 암수 0.4/16/1 mg/kg/day로 결정**

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 「의약품등의 독성시험기준(식약처 고시 제2022-18호, 2022.03.21.)」 제4조제2항에 따라 3개월 반복투여독성시험자료로서 갈음함

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- SD 랫드에서 시험물질을 4주 또는 13주간 매일 경구투여 시 조직병리학적 소견 상, 전위의 과각화 및 점막 과증식과 신장에서 다양한 병변(경색, 집합관/신우/신세뇨관의 확장, 원주 형성 등)이 공통적으로 나타남

- **Pitavastatin calcium, Valsartan 및 Amlodipine besylate 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4주 반복 경구투여 용량결정시험 [non-GLP, 시험번호: B19535]**

- (시험 방법) 대조군, 복합제 저·중·고용량군, 각 3종 약물에 대한 단일제 투여군으로 구성하였으며, 군당 암수 각 5마리의 랫드를 배정하여 1일 1회 경구 투여를 실시함. 투여 용량은 복합제(피타바스타틴/발사르탄/암로디핀)에 대해 0.4/16/1, 1.2/48/3, 3.6/144/9 mg/kg로서 단일제 투여군의 투여 용량은 복합제 고용량군의 용량에 준하였음.
- (체중 증가율) 대조군 대비, 투여 1~2주차에 수컷 복합제 고용량군(-11.9%), 암컷 복합제 저용량군(-7.9%), 중용량군(-4.8%) 및 고용량군(-7.8%)에서 체중 증가율이 감소하는 양상이었음.
- (사료 섭취량) 대조군 대비, 투여 1~4주차에 수컷 복합제 중용량군(-8.8 ~ -3.0%)과 고용량군(-12.0 ~ -28.6%), 암컷 복합제 고용량군(-22.1 ~ -11.0%)에서 사료 섭취량 감소가 관찰되었으며, 이는 용량 의존적인 경향을 보임.
- (혈액학 및 혈액화학적 검사) 대조군 대비 암수 복합제 고용량군과 발사르탄 단일제 투여군에서 RBC, HGB, HCT의 감소가 나타났으며, BUN은 증가하는 양상이 관찰됨.

대조군 대비 증감율	복합제 고용량군		발사르탄 단독투여군	
	Male	Female	Male	Female
RBC	-7.1%	-14.1%	-4.5%	-7.7%
HGB	-8.5%	-15.3%	-4.6%	-5.7%
HCT	-9.4%	-15.9%	-5.4%	-6.8%
BUN	4.8-fold	4.6-fold	2.8-fold	1.8-fold

- (부검 소견) 선위의 흑색 병소가 수컷 발사르탄 단일제 투여동물(1례)과 암컷 피타바스타틴 단일제 투여동물(1례)에서 관찰되었고, 조직병리학적으로 이는 선위의 미란으로 확인됨. 또한 전위의 비후가 복합제 고용량군 암컷(2례)과 수컷(3례)에서 관찰되었고, 이는 검경 시 전위의 과각화로 확인됨.
- (조직병리학적 소견) 선위의 과각화가 암수 복합제 고용량군에서만 관찰되었고(암수 각각 2, 5례), 선위의 미란은 부검 소견 상 흑색 병소를 보인 수컷 1례에서만 확인됨. 신세뇨관의 호염성 변화는 수컷 복합제 고용량군 및 발사르탄 단일제 투여군, 암컷 암로디핀 투여군에서 각각 1례씩 관찰되었고, 신장의 경색이 수컷 암로디핀 투여군에서 1례 확인됨.
- 이외에 실시된 일반증상 관찰, 사망 및 빈사 관찰, 장기 중량 측정에서 시험물질과 연관된 이상은 확인되지 않음. → 13주 반복투여 독성시험의 고용량은 3.6/144/9 미만으로 설정함.

- **Pitavastatin calcium, Valsartan 및 Amlodipine besylate 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험 [GLP, 시험번호: B19536]**

- (시험 방법) 대조군, 복합제 저·중·고용량군, 각 3종 약물에 대한 단일제 투여군으로 구성하였으며, 군당 암수 각 10마리의 랫드를 배정함. 별도의 회복군으로서 대조군과 복합제 고용량군, 단일제 투여군에는 군당 암수 각 5마리의 랫드를 회복군으로 배정하였고, 90일간 1일 1회 경구 투여 후 4주 회복기를 두었음. 투여 용량은 복합제(피타바스타틴/발사르탄/암로디핀)에 대해 0.4/16/1, 1.2/48/3, 3.6/144/9 mg/kg로서, 단일제 투여군의 투여 용량은 복합제 고용량군에 준하였음.
- (체중 증가율) 모든 군에서 유사하게 나타났으나 수컷 복합제 고용량군의 경우 투여 13주차에 대조군 대비 체

중이 다소 낮게 나타남(-7.2%).

- (장기 중량) 암수 복합제 고용량군과 수컷 발사르탄 단일제 투여군에서 심장의 절대 중량 감소가 관찰됨.
- (부검 소견) 선위에서 흑색 병소가 암컷 복합제 중용량군(1례)과 수컷 복합제 고용량군(1례)에서 관찰되었으며, 이는 검경 시 미란으로 확인됨.
- (조직병리학적 소견) 용량 의존적 변화로서 전위 및/또는 경계능에서 일부 과각화를 동반하는 점막의 과증식 소견이 암컷 복합제 중용량군과 암수 복합제 고용량군에서 경도로 관찰되었고, 이러한 소견은 4주 회복기 이후 회복되는 경향을 보였음. 또 다른 소견으로서 신장의 다양한 병변 형성(집합관/신세뇨관/신우의 확장, 원주 형성, 신세뇨관의 호염성 변화, 신장병증 등)이 용량 의존적인 경향으로 관찰되었으며, 이러한 병변들은 경도였으나 4주 회복기 이후에도 회복되지 않는 경향을 보였음.
- 이외에 일반증상 관찰, 사료섭취량 측정, 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사, 뇨검사, 안과학적 검사에서는 시험물질과 연관된 이상이 확인되지 않았음.

→ 조직병리학적 소견 상의 전위 및 경계능의 비후 및 과각화가 시험물질과 관련된 독성으로 인정되어 최대무독성용량 (NOAEL)은 0.4/16/1 mg/kg/day로 판단함.

4.2.2.1. 독성동태

- 13주 반복투여 독성시험(시험번호: B19536)에서 독성동태학적 분석을 실시함.
- 복합제 투여 시 피타바스타틴과 암로디핀의 경우 1일차 대비 91일차에 AUClast 및 Cmax의 증가와 Tmax의 감소 경향을 보였으며, 이는 약물의 체내 축적과 연관될 수 있을 것으로 사료됨. 발사르탄의 경우 반복투여로 인한 축적은 없었음. 피타바스타틴과 발사르탄은 수컷에서 단일제 대비 복합제 투여시 노출이 증가되는 경향이 있음.
- 독성동태결과 표

피타바스타틴칼슘수화물

Sex	Group / Dose (mg/kg/day)*	Phase	Toxicokinetic parameters AUC_{last} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
Male	G9 / 0.1/4/0.25	Day 1	2.29	1.24	4.00
		Day 91	18.1	14.2	1.00
	G10 / 0.4/16/1	Day 1	47.8	14.6	1.00
		Day 91	85.7	25.9	0.50
	G11 / 1.6/64/4	Day 1	370	111	1.00
		Day 91	729	154	0.50
	G12 / 1.6/0/0	Day 1	188	64.8	0.50
		Day 91	416	111	0.50
Female	G9 / 0.1/4/0.25	Day 1	5.41	2.77	0.50
		Day 91	6.81	4.09	0.50
	G10 / 0.4/16/1	Day 1	49.6	12.7	1.00
		Day 91	55.6	27.8	0.50
	G11 / 1.6/64/4	Day 1	353	120	1.00
		Day 91	402	182	0.50
	G12 / 1.6/0/0	Day 1	231	71.3	1.00
		Day 91	511	170	1.00

* PITAVASTATIN CALCIUM/VALSARTAN/AMLODIPINE BESYLATE

암로디핀베실산염

발사르탄

Sex	Group / Dose (mg/kg/day)*	Phase	Toxicokinetic parameters AUC_{last} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
Male	G9 / 0.1/4/0.25	Day 1	5,342	955	4.00
		Day 91	2,415	1,323	0.50
	G10 / 0.4/16/1	Day 1	19,530	4,790	1.00
		Day 91	11,506	3,747	0.50
	G11 / 1.6/64/4	Day 1	100,002	22,833	1.00
		Day 91	83,024	16,310	0.50
	G13 / 0/64/0	Day 1	62,293	15,267	2.00
		Day 91	51,512	13,933	0.50
Female	G9 / 0.1/4/0.25	Day 1	3,238	1,019	2.00
		Day 91	1,275	651	0.50
	G10 / 0.4/16/1	Day 1	12,263	3,080	0.50
		Day 91	5,707	4,020	0.50
	G11 / 1.6/64/4	Day 1	71,186	15,483	0.50
		Day 91	36,346	12,507	0.50
	G13 / 0/64/0	Day 1	67,552	15,490	1.00
		Day 91	45,921	13,540	0.50

* PITAVASTATIN CALCIUM/VALSARTAN/AMLODIPINE BESYLATE

Sex	Group / Dose (mg/kg/day)*	Phase	Toxicokinetic Parameters		
			AUC_{last} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
Male	G9 /	Day 1	8.26	1.21	4.00
	0.1/4/0.25	Day 91	14.7	1.66	4.00
	G10 /	Day 1	32.8	3.58	4.00
	0.4/16/1	Day 91	77.0	6.90	2.00
	G11 /	Day 1	271	23.5	8.00
	1.6/64/4	Day 91	661	52.2	2.00
	G14 /	Day 1	253	20.4	2.00
	0/0/4	Day 91	839	71.1	2.00
Female	G9 /	Day 1	10.0	1.33	4.00
	0.1/4/0.25	Day 91	14.3	1.92	4.00
	G10 /	Day 1	57.9	5.68	4.00
	0.4/16/1	Day 91	119	11.8	4.00
	G11 /	Day 1	387	31.8	4.00
	1.6/64/4	Day 91	994	74.2	4.00
	G14 /	Day 1	458	41.4	2.00
	0/0/4	Day 91	1255	103	2.00

* : PITAVASTATIN CALCIUM/VALSARTAN/AMLODIPINE BESYLATE

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당 신청 품목에 대한 주요 독성은 전위 점막의 과증식 및 과각화로서, 이는 복합제 투여군 및 발사르탄 단일제 투여군에서 집중적으로 나타남. 기허가된 피타바스타틴 및 암로디핀/발사르탄 복합제의 경우에도 랫드에 독성 용량 투여 시 동일한 병변을 유발하는 것으로 알려져 있음. 다만 인체의 경우 전위와의 상동 기관이 없고, 인체에서 해당 약물들과 연관하여 알려진 위장 장애의 발생은 보고되어 있으나 흔하지 않은 것으로 알려져 있음
- 제출된 자료의 13주 반복투여 독성시험에서 NOAEL (최대무독성용량)은 암수 모두에서 0.4/16/1 mg/kg (피타바스타틴/발사르탄/암로디핀)으로 결정되었으나, 암컷 중용량군에서 주요 독성인 위장의 미란과 전위의 점막 과증식 발생이 확인되었으나, 1마리에서 해당 소견이 확인되었으나 암수 중용량군 20마리 중 단일례에 그

쳤고 고찰 자료와 같이 구조적·기능적 이상을 유발하지 않았으므로 시험물질과의 연관성은 낮음이 인정됨

Male

Text Table 2. Incidence and Severity of Remarkable Microscopic Findings in the Stomach (the Males and Females in the Main Group and the Recovery Group)

Sex: Male — Main group

Tissue/Finding	Group	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
		Control	Pi/Va/Am:			Pi:	Va:	Am:
	Dose (mg/kg/day)	0	0.1/4/0.25	0.4/16/1	1.6/64/4	1.6	64	4
Stomach								
	Number of Examined	10	10	10	10	10	10	10
-Hyperplasia, mucosa, forestomach, limiting ridge, with hyperkeratosis								
	Minimal	0	0	0	1	0	2	0
	Slight	0	0	0	2	0	0	0
	Total Number of affected	**0**	**0**	**0**	**3**	**0**	**2**	**0**
-Hyperplasia, mucosa, limiting ridge, with/without hyperkeratosis								
	Minimal	0	0	0	4	0	3	0
	Slight	0	0	0	0	0	2	0
	Total Number of affected	**0**	**0**	**0**	**4**	**0**	**5**	**0**

Sex: Male — Recovery group

Tissue/Finding	Group	G1	G4	G5	G6	G7
		Control	Pi/Va/Am:	Pi:	Va:	Am:
	Dose (mg/kg/day)	0	1.6/64/4	1.6	64	4
Stomach						
	Number of Examined	5	5	5	5	5
-Hyperplasia, mucosa, forestomach, limiting ridge, with hyperkeratosis						
	Minimal	1	0	0	1	0
	Slight	0	0	0	0	1
	Total Number of affected	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**

Female

Sex: Female — Main group

Tissue/Finding	Group	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
		Control	Pi/Va/Am:			Pi:	Va:	Am:
	Dose (mg/kg/day)	0	0.1/4/0.25	0.4/16/1	1.6/64/4	1.6	64	4
Stomach								
	Number of Examined	10	10	10	10	10	10	10
-Hyperplasia, mucosa, forestomach, limiting ridge, with hyperkeratosis								
	Minimal	0	0	1	2	0	3	0
	Slight	0	0	0	1	0	3	1
	Total Number of affected	**0**	**0**	**1**	**3**	**0**	**6**	**1**
-Hyperplasia, mucosa, limiting ridge, with/without hyperkeratosis								
	Minimal	0	0	0	1	2	0	0
	Total Number of affected	**0**	**0**	**0**	**1**	**2**	**0**	**0**

Sex: Female — Recovery group

Tissue/Finding	Group	G1	G4	G5	G6	G7
		Control	Pi/Va/Am:	Pi:	Va:	Am:
	Dose (mg/kg/day)	0	1.6/64/4	1.6	64	4
Stomach						
	Number of Examined	5	5	5	5	5
-Hyperplasia, mucosa, forestomach, limiting ridge, with hyperkeratosis						
	Minimal	0	1	2	0	0
	Total Number of affected	**0**	**1**	**2**	**0**	**0**

- 제출된 자료의 4주 반복투여 독성시험에서 RBC, HCT, HGB의 감소는 시험물질과 무관한 것으로 기술되었으나, 이는 랫드에서 기존에 발사르탄 단일제 및 암로디핀/발사르탄 복합제에 의해 발생할 수 있는 것으로 알려져 있으므로 시험물질과 연관된 소견으로 판단하는 것이 적합함. 제출된 제3상 임상시험에서도 RBC, HCT, HGB, BUN을 검사 항목으로 설정하여 적절히 포함하였음
- 사람 및 동물종에서의 전신 노출량과 관련한 평가 및 고찰을 제출하였고, 랫드 13주 반복독성시험의 고용량군에서 전위와 경계능의 과증식 및 과각화 이외의 유의한 독성은 확인되지 않았고, 관찰된 독성의 정도도 미약한 수준이었음. 또한 위장에 구조적·기능적 영향을 미치지 않았으며 회복되었고, 일반적으로 사람에 외삽되지 않는 것으로 생각되는 병변만이 발생하였기 때문에 NOAEL 결정의 근거가 된 고용량군에서의 독성이 인체에서 크게 유의하지 않을 것으로 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제28조제4항에 따라 시험 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우이므로 면제
  - 복합제 개발시 개개 주성분의 기허가 사항과 동일한 효능효과 범위내에서 개발임

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2025.02.21. 의약품 품목허가 임상시험 실태조사 대상여부 검토결과 알림[제이더블유중외제약㈜. 리바로하이정 4_160_10밀리그램(피타바스타틴_발사르탄_암로디핀베실산염) : 임상정책과-852

  ⇒ 현장 실태조사 미대상

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 총 4건: 1상 3건(DDI 1건, BE 2건), 3상 1건
  - 비교용출시험자료 1건

단계	시험번호	시험목적	디자인	시험 대상자	투여용량	투여 기간
건강한 성인 대상자에서 Pitavastatin/Valsartan과 Amlodipine의 단독투여 대비 병용투여시 약동학적 상호작용 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 반복투여, 고정순서, 3-시기 임상시험						
1상 DDI	CSR_JWP-PVA-101	피타바스타틴/발사르탄과 암로디핀을 단독 또는 병용 반복투여했을 때 단독투여 대비 병용투여시 약동학적 상호작용 및 안전성을 비교 평가	공개, 반복투여, 고정순서, 3-시기	건강한 성인	· Treatment A : 피타바스타틴 4mg, 발사르탄 160mg 1일 1회 7일 반복투여 · Treatment B : 암로디핀 10mg 1일 1회 10일 반복투여 · Treatment C : 피타바스타틴 4mg, 발사르탄 160mg, 암로디핀 10mg 1일 1회 7일 반복투여	7일 /10일
건강한 성인에서 JW0101과 C2101 병용투여 및 JW0102 단독투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 공복, 2x4 교차 임상시험						
1상 BE	JW22101	건강한 성인에서 공복 상태에 JW0101과 C2101 병용투여 시와 JW0102 단독투여 시의 안전성 및 약동학적 특성 평가	무작위배정, 공개, 단회투여, 공복, 2군, 4기 교차시험	건강한 성인	· 시험군 : JW0102, JW중외제약(주) (발사르탄/암로디핀/피타바스타틴 160/10/4mg) · 대조군 : 발사르탄/암로디핀 160/10mg 및 피타바스타틴 4mg 병용투여	단회
건강한 성인에서 JW0106과 C2101 병용투여 및 JW0107 단독투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 공복, 2x4 교차 임상시험						
1상 BE	JW24107	건강한 성인에서 공복 상태에 JW0106과 C2101 병용투여 시와 JW0107 단독투여 시의 안전성 및 약동학적 특성 평가	무작위배정, 공개, 단회투여, 공복, 2군, 4기 교차시험	건강한 성인	· 시험군 : JW0107, JW중외제약(주) (발사르탄/암로디핀/피타바스타틴 160/10/2mg) · 대조군 : 발사르탄/암로디핀 160/10mg 및 피타바스타틴 2mg 병용투여	단회
고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 JW0101+C2101 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 제3상 임상시험						
3상	JWP-PVA-301	고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로, 1)JW0101+C2102 병용 투여 대비 JW0101+C2101 병용 투여의 msSBP (8주) 강하 효과가 우월성 입증 2)C2101 대비 JW0101+C2101 병용 투여의 LDL-C(8주) 저하 효과가 우월성 입증	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계	고혈압 및 이상지질혈증	· 시험군 : 발사르탄/암로디핀 160/10mg 및 피타바스타틴 4mg 병용투여 · 대조군 : - 발사르탄/암로디핀 160/10mg - 피타바스타틴 4mg	8주

* 102 디오반®필름코팅정, 한국노바티스㈜, Valsartan 160 mg; JW0101 리바로®정, JW중외제약㈜, Pitavastatin 4 mg; C2101 엑스포지®정, 한국노바티스㈜, Amlodipine/Valsartan 10/160 mg

** low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), mean sitting systolic blood pressure (msSBP)

6.3. 생물약제학시험

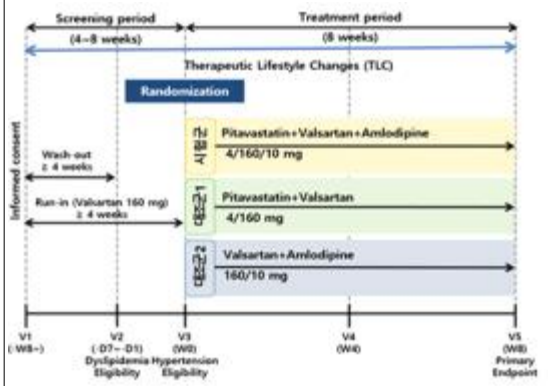
단계	시험번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
임상약리시험							

<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>1상
(DDI)</td><td colspan="5">[JWP-PVA-101]
건강한 성인 대상자에서 Pitavastatin/Valsartan과 Amlodipine의 단독투여 대비 병용투여시 약동학적 상호작용 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 반복투여, 고정순서, 3-시기 임상시험
(2020.11.02.~2021.01.15.)

· 건강한 성인 대상자
· 공개, 반복투여, 고정순서, 3시기
<table><tr><th>Screening & Enrollment</th><th>Period I</th><th>Washout Period</th><th>Period II</th><th>Maintenance Treatment</th><th>Period III</th></tr><tr><td rowspan="2">D-28 to D-1</td><td>Treatment A :D1~D7</td><td rowspan="2">D8 to D13</td><td>Treatment B :D14~D23</td><td rowspan="2">휴약기없이 투여</td><td>Treatment C :D24~D30</td></tr><tr><td>PK Profile D6,D7~D8,</td><td>PK Profile D22,D23~D24</td><td>PK Profile on D29,D30~D31</td></tr></table>Treatment A: 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg 1일 1회 7일 투여
Treatment B: 암로디핀 10mg 1일 1회 10일 투여
Treatment C: 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg, 암로디핀 10mg 1일 1회 7일 투여</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">암로디핀</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>0.9910</td><td>0.9659-1.0166</td></tr><tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>0.9595</td><td>0.9340-0.9856</td></tr><tr><td rowspan="2">발사르탄</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.2434</td><td>1.0405-1.4857</td></tr><tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>1.1771</td><td>1.0227-1.3547</td></tr><tr><td rowspan="2">피타바스타틴</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>0.9626</td><td>0.8379-1.1059</td></tr><tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>1.0034</td><td>0.9485-1.0615</td></tr></table>*단독투여: 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg 또는 암로디핀 10mg
*병용투여: 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg, 암로디핀 10mg 병용</td></tr>
<tr><td colspan="8">생물약제학 시험</td></tr>
<tr><td>1상
(BE)</td><td colspan="5">[JWP-PVA-102] 4/160/10mg
건강한 성인에서 JW0101과 C2101 병용투여 및 JW0102 단독투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 공복, 2x4 교차 임상시험
(2023.04.28.-2023.07.17.)

· 건강한 성인 대상자
· 무작위배정, 공개, 단회투여, 공복, 2x4 교차시험
<table><tr><th>순서군</th><th>N</th><th>1기</th><th>2기</th><th>3기</th><th>4기</th></tr><tr><td>A군</td><td>23</td><td>Treatment A</td><td>Treatment B</td><td>Treatment A</td><td>Treatment B</td></tr><tr><td>B군</td><td>23</td><td>Treatment B</td><td>Treatment A</td><td>Treatment B</td><td>Treatment A</td></tr></table>휴약기간: 21일 이상
Treatment A: 발사르탄/암로디핀 160/10mg, 피타바스타틴4mg 병용투여
Treatment B: JW0102 1정 단독투여
(발사르탄/암로디핀/피타바스타틴 160/10/4mg)</td><td colspan="2">[약동학 평가결과]
<table><tr><th></th><th></th><th>T/R Ratio</th><th>90% CI</th><th>Acceptance Range[1)]</th></tr><tr><td rowspan="2">암로디핀</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.0132</td><td>0.9847-1.0426</td><td></td></tr><tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>1.0060</td><td>0.9817-1.0310</td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">발사르탄</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.0097</td><td>0.9122-1.1176</td><td>0.7954-1.2573</td></tr><tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>0.9866</td><td>0.9112-1.0682</td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">피타바스타틴</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.1639</td><td>1.0577-1.2809</td><td>0.7442-1.3437</td></tr><tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>1.0109</td><td>0.9724-1.0509</td><td></td></tr></table>Treatment A: 발사르탄/암로디핀 160/10mg, 피타바스타틴4mg 병용투여
Treatment B: JW0102 (발사르탄/암로디핀/피타바스타틴 160/10/4mg)1정</td></tr>
<tr><td>1상
(BE)</td><td colspan="5">[JW24107] 2/160/10mg
건강한 성인에서 JW0106과 C2101 병용투여 및 JW0107 단독투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 공복, 2x4 교차 임상시험
(2024.08.05.~2024.11.12.)

· 건강한 성인 대상자
· 무작위배정, 공개, 단회투여, 공복, 2x4 교차시험
<table><tr><th>순서군</th><th>N</th><th>1기</th><th>2기</th><th>3기</th><th>4기</th></tr></table></td><td colspan="2">[약동학 평가결과]
<table><tr><th></th><th></th><th>T/R Ratio</th><th>90% CI</th><th>Acceptance Range[1)]</th></tr><tr><td rowspan="2">암로디핀</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.0087</td><td>0.9654-1.0541</td><td></td></tr><tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>1.0401</td><td>1.0064-1.0749</td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">발사르탄</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.0169</td><td>0.9238-1.1195</td><td>0.7798-1.2824</td></tr><tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>1.0000</td><td>0.9294-1.0759</td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">피타바스타틴</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.0284</td><td>0.9044-1.1695</td><td>0.7780-1.2854</td></tr><tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>1.0544</td><td>0.9910-1.1218</td><td></td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</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></td><td colspan="5"><table>
<tr><td>A군</td><td>23</td><td>Treatment A</td><td>Treatment B</td><td>Treatment A</td><td>Treatment B</td></tr>
<tr><td>B군</td><td>23</td><td>Treatment B</td><td>Treatment A</td><td>Treatment B</td><td>Treatment A</td></tr>
</table>
휴약기간: 21일 이상
Treatment A: 발사르탄/암로디핀 160/10mg, 피타바스타틴2mg 병용투여
Treatment B: JW0107 1정 단독투여
(발사르탄/암로디핀/피타바스타틴 160/10/2mg)</td><td colspan="2">Treatment A: 발사르탄/암로디핀 160/10mg, 피타바스타틴2mg 병용투여
Treatment B: JW0107 (발사르탄/암로디핀/피타바스타틴 160/10/2mg)1정</td></tr>
<tr><td colspan="8">안전성·유효성 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="5">[JWP-PVA-301]
고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 JW0101+C2101 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 제3상 임상시험(2021.11.15.-2022.11.08.)(2023.05.02.)

</td><td colspan="2">[1차 유효성 평가]
기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)
기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg)*
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">LDL-C 변화량</th><th colspan="2">sitSBP 변화량</th></tr>
<tr><th></th><th>V/A/P
(N=52)</th><th>V/A
(N=49)</th><th>V/A/P
(N=52)</th><th>V/P
(N=52)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1차 평가 변수</td><td>-38.254</td><td>-1.320</td><td>-22.060</td><td>-3.358</td></tr>
<tr><td colspan="2">-36.934
[-43.83, -30.04]</td><td colspan="2">-18.702
[-24.30, 13.10]</td></tr>
<tr><td colspan="2"><0.0001</td><td colspan="2"><0.0001</td></tr>
<tr><th></th><th>V/A/P
(N=52)</th><th>V/P
(N=52)</th><th>V/A/P
(N=48)</th><th>V/A
(N=45)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">탐색적 평가 변수
(재분석)</td><td>-39.261</td><td>-41.449</td><td>-19.162</td><td>-17.729</td></tr>
<tr><td colspan="2">2.188
[-3.71, 8.08]</td><td colspan="2">-1.433
[-6.38, 3.51]</td></tr>
<tr><td colspan="2">0.4631</td><td colspan="2">0.5664</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

- 저함량제제: 4/160/10mg 제제에 대하여 기허가 제제(엑스포지정, 리바로정)의 병용투여와의 생물학적동등성을 입증하고, 저함량 제제는 동 제제와의 함량고저 비교용출시험을 통하여 개발함

P/V/A 함량		4/160/10	4/160/5	4/80/5	2/80/5
동등성 시험		생동	비교용출	비교용출	비교용출
제조번호	시험약	1304823001 (150만T)	23-LIVAL-063 (100만T)	24-LIVAL-004 (100만T)	1329824002 (100만T)
	대조약	-	4/160/10 1304823001 (150만T)	4/160/10 1304823001 (150만T)	4/160/10 1304823001 (150만T)
변경수준	원료/제조	-	A/A	A/A	A/A
비고			고시조건 <동등>	고시조건 <동등>	고시조건 <동등>

- 시판용 배치는 1상 임상용 배치와 동일한 원약분량, 제조설비 및 제조단위, 공정 조건으로 생산 예정임(CTD 3.2.P2.3)

6.4. 임상약리시험

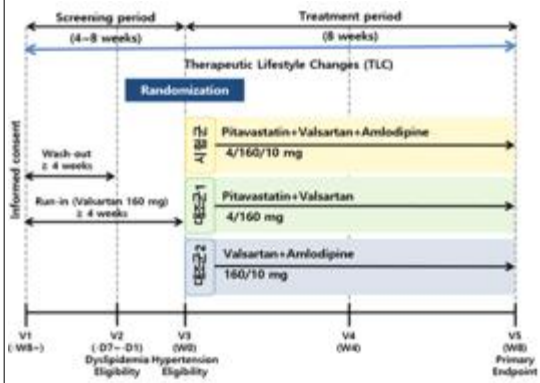
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">임상약리시험</td></tr>
<tr><td>1상 (DDI)</td><td colspan="3">[JWP-PVA-101]
건강한 성인 대상자에서 Pitavastatin/Valsartan과 Amlodipine의 단독투여 대비 병용투여시 약동학적 상호작용 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 반복투여, 고정순서, 3-시기 임상시험
(2020.11.02.~2021.01.15.)

· 건강한 성인 대상자
· 공개, 반복투여, 고정순서, 3시기
<table><tr><th>Screening & Enrollment</th><th>Period I</th><th>Washout Period</th><th>Period II</th><th>Maintenance Treatment</th><th>Period III</th></tr><tr><td rowspan="2">D-28 to D-1</td><td>Treatment A :D1~D7</td><td rowspan="2">D8 to D13</td><td>Treatment B :D14~D23</td><td rowspan="2">휴약기없이 투여</td><td>Treatment C :D24~D30</td></tr><tr><td>PK Profile D6,D7~D8,</td><td>PK Profile D22,D23~D24</td><td>PK Profile on D29,D30~D31</td></tr></table>Treatment A: 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg 1일 1회 7일 투여
Treatment B: 암로디핀 10mg 1일 1회 10일 투여
Treatment C: 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg, 암로디핀 10mg 1일 1회 7일 투여</td><td colspan="2">[약동학 평가결과]<table><tr><th></th><th></th><th>T/R Ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>암로디핀</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>0.9910</td><td>0.9659-1.0166</td></tr><tr><td></td><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>0.9595</td><td>0.9340-0.9856</td></tr><tr><td>발사르탄</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.2434</td><td>1.0405-1.4857</td></tr><tr><td></td><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>1.1771</td><td>1.0227-1.3547</td></tr><tr><td>피타바스타틴</td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>0.9626</td><td>0.8379-1.1059</td></tr><tr><td></td><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>1.0034</td><td>0.9485-1.0615</td></tr></table>*단독투여: 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg 또는 암로디핀 10mg
*병용투여: 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg, 암로디핀 10mg 병용</td></tr>
</table>

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 핵심임상시험 1건 제출

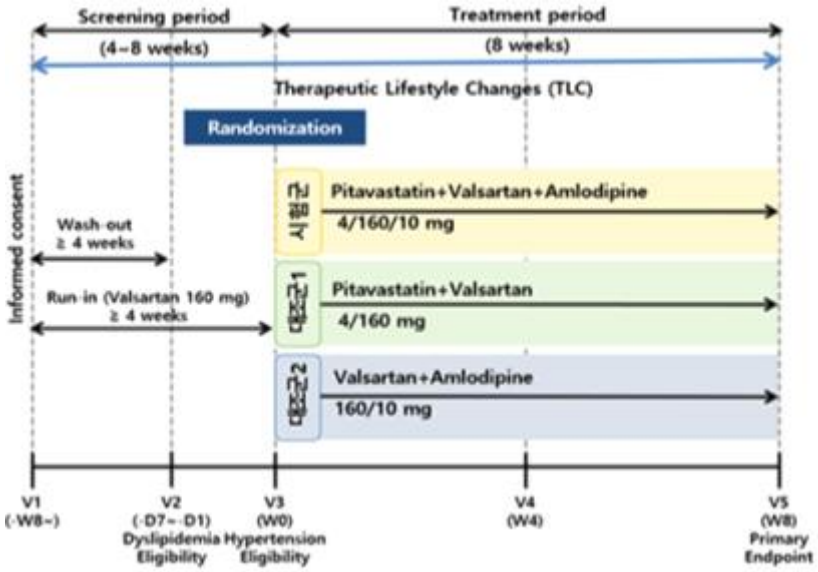
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">안전성·유효성 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="3">[JWP-PVA-301]
고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 JW0101+C2101 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 제3상 임상시험(2021.11.15.-2022.11.08.)(2023.05.02.)

</td><td colspan="2">[1차 유효성 평가]
기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)
기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg)*<table><tr><th></th><th colspan="2">LDL-C 변화량</th><th colspan="2">sitSBP 변화량</th></tr><tr><td></td><td>V/A/P (N=52)</td><td>V/A (N=49)</td><td>V/A/P (N=52)</td><td>V/P (N=52)</td></tr><tr><td rowspan="3">1차 평가 변수</td><td>-38.254</td><td>-1.320</td><td>-22.060</td><td>-3.358</td></tr><tr><td colspan="2">-36.934
[-43.83, -30.04]</td><td colspan="2">-18.702
[-24.30, 13.10]</td></tr><tr><td colspan="2"><0.0001</td><td colspan="2"><0.0001</td></tr><tr><td></td><td>V/A/P (N=52)</td><td>V/P (N=52)</td><td>V/A/P (N=48)</td><td>V/A (N=45)</td></tr><tr><td rowspan="3">탐색적 평가 변수</td><td>-39.261</td><td>-41.449</td><td>-19.162</td><td>-17.729</td></tr><tr><td colspan="2">2.188
[-3.71, 8.08]</td><td colspan="2">-1.433
[-6.38, 3.51]</td></tr><tr><td>(재분석)</td><td colspan="2">0.4631</td><td colspan="2">0.5664</td></tr></table></td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[JWP-PVA-301] 고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 JW0101+C2101 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 제3상 임상시험(2021.11.15.-2022.11.08.) (ver 2.0, 2024.04.18.)

- 시험목적 :
  - 일차목적 : 고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로,
    1) JW0101+C2102 병용 투여 대비 JW0101+C2101 병용 투여의 mean sitting systolic blood pressure (msSBP) (8주) 강하 효과가 우월함을 입증하기 위함.
    2) C2101 대비 JW0101+C2101 병용 투여의 low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) (8주) 저하 효과가 우월함을 입증하기 위함.
  - 이차목적 : 고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로, JW0101+C2102 병용 투여 또는 C2101 대비 JW0101+C2101 병용 투여의 유효성 및 안전성을 비교 평가하고자 함.

- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 제3상 임상시험
  - 서면동의한 임상시험대상자에게 선정/제외기준을 확인하여 적격성 여부를 평가하였음. 동 임상시험에 적격한 것으로 확인된 경우, 항고혈압제 및 지질조절제 휴약기(wash-out period) 및 발사르탄 160mg으로 도입기(run-in period)를 실시하였음.
  - 시험대상자는 Visit 2 (-7일~-1일)에 시험기관을 방문하여 실험실적 검사(중앙 검사실)를 실시하였음. Visit 2 실험실적 검사 및 Visit 3 혈압 결과 등을 토대로 선정/제외기준에 적합한 환자의 경우, 시험군(JW0101 4 mg + C2101 10/160 mg), 대조군1 (JW0101 4 mg + C2102 160 mg), 대조군2 (C2101 10/160 mg)에 1:1:1로 층화 무작위배정하였음. 무작위배정 후 배정된 군에 따라 임상시험용 의약품을 이중눈가림(double blind)으로 8주간 투여하였음. Visit 3 이후, Visit 4 (4주) 및 Visit 5 (8주)에 시험기관을 방문하여 유효성 및 안전성을 평가받았음. 시험대상자의 마지막 방문 시 종료되지 않은 이상사례가 있는 경우, 가능한 더 이상 추적관찰이 불필요한 시점 또는 마지막 방문 후 2주까지의 기간 중 이른 시점까지 추적관찰을 실시하였다.
  - 시험대상자는 치료적 생활습관교정(therapeutic lifestyle changes, TLC) 방법에 대한 교육을 받았고 이를 임상시험기간 동안 수행하도록 하였음



- 임상시험실시기관 : 강동성심병원 순환기내과 한규록 교수 외 20개 기관

- 임상시험용의약품 :

	코드명	성분명 및 용량	제품명	업체명
도입기용 의약품	C2102	Valsartan 160 mg	디오반®필름코팅정	한국노바티스㈜
시험약 및 활성대조약	JW0101	Pitavastatin 4 mg	리바로®정	JW중외제약㈜
	C2102	Valsartan 160 mg	디오반®필름코팅정	한국노바티스㈜
	C2101	Amlodipine/Valsartan 10/160 mg	엑스포지®정	한국노바티스㈜
위약	JW0101의 위약	Pitavastatin의 위약		JW중외제약㈜
	C2102의 위약	Valsartan의 위약		
	C2101의 위약	Amlodipine/Valsartan의 위약		

- 임상시험용의약품 투여방법 : 도입기용 의약품 및 임상시험용 의약품은 가능한 일정 시간(오전)에 식사와 관계없이 1일 1회 경구 투여하도록 하였음. 정규 방문일에는 도입기용 의약품 및 임상시험용 의약품을 투여하지 않은 상태로 시험기관을 방문하도록 하였음.

1) Run-in period (공개)

- C2102(발사르탄 160mg) 1일 1회 1정 4주 투여, 가능한 일정 시간(오전)에 경구투여

2) Treatment period (이중맹검)

- 배정된 투여군에 따라 1일 1회(3정), 가능한 일정 시간(오전)에 경구투여
- 시험군 : C2101(발사르탄/암로디핀 160/10mg) + JW0101(피타바스타틴 4mg)
- 대조군1 : C2102(발사르탄 160) + JW0101(피타바스타틴 4mg)
- 대조군2 : C2101(발사르탄/암로디핀 160/10mg)

투여군	임상시험용 의약품	
시험군	JW0101 4 mg + C2101 10/160 mg	◆□●
대조군1	JW0101 4 mg + C2102 160 mg	◆■○
대조군2	C2101 10/160 mg	◇□●

◆ JW0101 4 mg　　◇ JW0101의 위약
■ C2102 160 mg　　□ C2102의 위약
● C2101 10/160 mg　　○ C2101의 위약

- 선정기준:

스크리닝 선정기준

1. 서면 동의일을 기준으로 만 19세 이상인 자
2. 고혈압 및 이상지질혈증을 동반한 환자
3. 다음의 혈압 및 지질 수치(기관 실험실 검사 결과 기준)를 만족하는 자

항목	상세 항목	수치
혈압	msSBP	<200 mmHg
	msDBP	<120 mmHg
지질	LDL-C	≤250 mg/dL
	TG	<400 mg/dL

4. 본 임상시험 참여에 대해 자발적으로 동의서에 서명한 자

무작위배정 선정기준

1. 도입기용 의약품의 복약 순응도가 70% 이상인 자
2. 항고혈압제 및 지질조절제 휴약기를 최소 4주 이상(fibrate의 경우 6주 이상) 실시한 자
3. Visit 3에서 다음의 혈압 수치를 만족하는 자 **140 mmHg≤ msSBP <180 mmHg**
 3.1 심혈관질환*, 당뇨병 또는 만성신질환 환자**의 경우, 130 mmHg≤ msSBP <180 mmHg
  *심혈관질환 환자: 만 50세 이상의 관상동맥질환, 말초혈관질환, 대동맥질환, 심부전, 좌심실비대 환자
  **만성신질환 환자: 24주 이내 임상적으로 유의한 알부민뇨 혹은 단백뇨 병력이 있는 환자
 3.2 Mean sitting diastolic blood pressure (msDBP) <110 mmHg
4. Visit 2에서 다음의 지질 수치를 만족하는 자(중앙 검사실 검사 결과 기준)
 4.1 Triglyceride (TG) <400 mg/dL
 4.2 LDL-C ≤250 mg/dL
  또한, 다음의 심혈관질환 위험군 분류*에 따라 제시된 LDL-C 수치를 만족해야 한다.

위험군	분류 기준	LDL-C (mg/dL)
초고위험군	관상동맥질환, 죽상경화성 허혈뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작, 말초동맥질환	≥70
고위험군	경동맥질환, 복부동맥류, 당뇨병	≥100
중등도 위험군	주요 위험인자** 2개 이상	≥130
저위험군	주요 위험인자** 1개 이하	≥160

****주요 위험인자**
1) 연령: 남자 ≥45세, 여자 ≥55세
2) 관상동맥질환 조기 발병 가족력: 부모, 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 경우
3) 고혈압: SBP ≥140 mmHg 또는 DBP ≥90 mmHg 또는 항고혈압제 투여
4) 흡연: 평생 담배 5갑(100개피) 이상 피운 경우
5) HDL-C <40 mg/dL
 (단, HDL-C ≥60 mg/dL인 경우, 주요 위험 인자 개수에서 1개를 감한다)

*심혈관질환 위험군 분류는 2018년 이상지질혈증 치료지침 제4판에 따름

- 제외기준:

1. Visit 1에서 양팔 간의 혈압 차이가 msSBP ≥20 mmHg 그리고 msDBP ≥10 mmHg인 자
2. 다음의 병력 또는 수술력/시술력이 확인된 자
 1) 이차성 고혈압 및 이차성 고혈압이 의심되는 병력
  (동맥축착증, 고알도스테론혈증, 신동맥협착, 쿠싱증후군, 크롬친화세포종, 다낭성 신질환 등)
 2) 이차성 이상지질혈증
 3) 스크리닝 전 24주 이내에 발생한 허혈성 심장질환(불안정협심증, 심근경색), 말초혈관질환, 경피 경혈관 관상동맥 확장술 또는 관상동맥우회술 등 중증의 심장질환
 4) 스크리닝 전 24주 이내에 발생한 뇌졸중, 뇌경색, 뇌출혈 등 중증의 뇌혈관장애
 5) 근육병증, 횡문근융해증
 6) 스크리닝 전 24주 이내에 발생한 중등도 또는 악성 망막증(망막 출혈, 시력 장애, 망막 미세동맥류 등)
 7) 스크리닝 시점으로부터 5 년 이내의 악성 종양
 8) 약물 또는 알코올 남용 병력이 있거나 의심되는 자
 9) 유전성 혈관부종 또는 ACE억제제 혹은 안지오텐신II 수용체 길항제 치료 시 혈관부종
 10) 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제
 11) 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 유의한 영향을 줄 수 있는 위장관 수술(단, 단순 맹장수술이나 탈장 수술 및 폴립 제거수술 등은 제외), 스크리닝 전 1년 이내의 활동성 염증성 대장 증후군
 12) 임상시험용 의약품의 구성성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 대한 과민증

3. 다음의 동반질환이 확인된 자
 1) 비후성 폐쇄성 심근병증, 중증 폐쇄성 관상동맥 질환, 대동맥 협착, 혈역학적으로 의미 있는 대동맥 판막 또는 승모판상의 협착
 2) 증상을 동반한 기립성 저혈압
 3) 중증 심부전(New York Heart Association (NYHA) Class 3, 4) 또는 임상적으로 유의미한 부정맥
 4) 소모성 질환, 자가 면역 질환, 결합조직 질환
 5) 치료를 요하는 만성 염증성 질환
 6) 쇽(shock)
 7) 중증의 간장애, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체
 8) 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 유의한 영향을 줄 수 있는 위장관 질환
4. Visit 1에서 다음의 실험실적 검사(기관 실험실 검사 기준) 결과가 확인된 자
 1) Hemoglobin A1c (HbA1c) >9%
 2) Thyroid stimulating hormone (TSH) >1.5 X upper limit of normal (ULN)
 3) Aspartate transaminase (AST) 또는 alanine transaminase (ALT) >3 X ULN
 4) Serum creatinine >2 X ULN
 5) Creatine kinase (CK) >2 X ULN
5. 임상시험 기간 중 병용금기 약물(8.4.7.2항 참조)을 투여해야 하는 자
6. 임부 또는 수유부, 적절한 피임법* 수행에 동의하지 않는 자
   *피임법: ① 자궁 내 장치 또는 자궁 내 시스템의 이식, ② 이중차단법(콘돔, 피임용 질격막, 질 스폰지 또는 경부캡 등), ③ 불임시술(정관절제술, 양측난관결찰술 등), ④ 완전한 금욕(서면동의일부터 임상시험용 의약품 최종 투여 후 28일 동안의 금욕)
7. 서면동의일 기준 12주 이내에 다른 임상시험에 참여하여 임상시험용 의약품/의료기기를 투여/시술 받은 자
8. 기타 시험자에 의해 본 임상시험 참여가 부적절할 것으로 판단되는 자

- 유효성 평가변수 :

 - 일차 유효성 평가변수 :

  1) 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 msSBP 변화량(시험군과 대조군1 비교)
  2) 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(시험군과 대조군2의 비교)

 - 이차 유효성 평가변수 :

  1) 혈압 평가(시험군과 대조군1 비교)
   (1) 베이스라인(Visit 3) 대비 4주 시점의 msSBP 변화량
   (2) 베이스라인(Visit 3) 대비 4주, 8주 시점의 msDBP 변화량
   (3) 8주 시점의 혈압 정상화(목표혈압 도달) 비율(%): msSBP <140 mmHg 및 msDBP <90 mmHg
   단, 심혈관질환, 당뇨병 또는 만성신질환 환자는 msSBP <130 mmHg 및 msDBP <80 mmHg
   (4) 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 혈압 반응률(%): msSBP가 20 mmHg 이상 감소 또는 msDBP가 10 mmHg 이상 감소
  2) 지질인자 평가(시험군과 대조군2 비교)
   (1) 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화량
   (2) 베이스라인(Visit 2) 대비 4주 시점의 LDL-C 수치 변화율 및 변화량
   (3) 베이스라인(Visit 2) 대비 4주, 8주 시점의 다음 변수의 변화율 및 변화량
   : TC, TG, HDL-C, non HDL-C, Apolipoprotein B (Apo B), High sensitivity c-reactive protein (hs-CRP)
   (4) 8주 시점의 LDL-C 치료 목표 도달률(%)
   : 초고위험군 <70 mg/dL, 고위험군 <100 mg/dL, 중등도 위험군 <130 mg/dL, 저위험군 <160 mg/dL

- 탐색적 평가변수 :

1) 혈압 평가(시험군과 대조군2 비교)

(1) 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 msSBP 변화량

(2) 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 msDBP 변화량

(3) 8주 시점의 혈압 정상화(목표혈압 도달) 비율(%)

(4) 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 혈압 반응률(%)

2) 지질인자 평가(시험군과 대조군1 비교)

(1) 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율 및 변화량

(2) 베이스라인(Visit 2) 대비 4주, 8주 시점의 다음 변수의 변화율 및 변화량

(3) 8주 시점의 LDL-C 치료 목표 도달률(%)

- 안전성 평가변수 : 이상사례, 실험실적 검사, 활력징후(혈압, 맥박, 체온), 심전도, ALT 또는 AST ≥ULN X 3인 시험대상자의 비율, CK ≥ULN X 10인 시험대상자의 비율
- 유효성 평가방법 :

1. 혈압 측정방법

각 시험대상자에 대한 혈압 측정은 가능한 동일한 측정자가 측정하였으며 반드시 제공된 전자 혈압계(동일 모델 포함)를 사용하였다. 베이스라인의 혈압 수치는 Visit 3에 시행되는 측정 결과를 바탕으로 하였다.

1) 혈압 측정 기준 팔의 선택

혈압은 기능적, 해부학적 이상이 없는 팔에서 측정하였다. 스크리닝 시 양쪽 팔의 혈압을 측정한 후 msSBP가 높은 팔을 기준 팔로 선정하였으며, 양쪽 팔의 msSBP가 같을 경우 msDBP가 높은 쪽의 팔을 기준 팔로 선정하였다(혈압 측정은 아래 '(2) 혈압 측정 방법'에 따랐다). 이후 방문에서는 선정된 기준 팔에서 혈압을 측정하였다. 같은 팔에서 측정이 불가능한 경우, 측정 가능한 팔에서 측정하도록 하였다.

2) 혈압 측정 방법

혈압 측정 최소 30분전 흡연, 알코올, 카페인 섭취를 금하였다.

혈압은 안정되고 조용한 환경에서 등받이가 있는 의자에 앉은 자세로 5분 경과 후 최소 2분 이상 간격을 두고 3회를 측정하였으며, 3회 측정값의 평균값(소수점 둘째자리에서 첫째자리까지 반올림)을 사용하였다. 혈압 측정 시 팔높이는 심장 높이로 유지하도록 하였고, 표준기준에 맞는 밸리데이션 된 혈압계를 사용하였다.

Visit 1 방문 시 양쪽 팔에서 각각 최소 2분 이상 간격으로 3회 연속하여 측정한 혈압의 평균값을 계산하여, 양팔 간의 혈압 차이가 수축기혈압에서 20 mmHg 그리고 이완기혈압에서 10 mmHg이상 차이를 보이는 경우 스크리닝에서 탈락되었다.

3) 재측정 기준

타당한 사유(시험대상자의 불안정한 상태(긴장, 대화, 움직임, 자세 불안 등), 기기 오류, 측정 간격 오류 등)가 있는 경우 다시 안정을 취한 후, 1회에 한해 재측정(3회 측정값의 평균값 사용)이 가능하도록 하였다.

2. 지질 수치 측정 방법

베이스라인 및 유효성 평가에 사용되는 지질 수치는 모두 중앙 검사실에서 분석한 결과를 활용하였다. 지질 수치 측정을 위해 최소 9시간 이상 공복 후 채혈을 실시하였으며, 공복이 적절하게 유지되지 않은 경우 재방문을 요청하였다. 베이스라인의 지질 수치는 4주 이상 TLC를 시행한 후 Visit 2에 시행되는 검사 결과를 바탕으로 하였다.

- 유효성 평가변수 분석방법

1. 일차 유효성 평가변수 분석방법

1) 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 msSBP 변화량

투여군(시험군과 대조군1)별 시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하였고, 베이스라인 msSBP 및 층화요인인 심혈관질환 위험군 분류를 공변량으로 포함한 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)으로 분석하였다. 투여군 내 변화를 확인하기 위해 정규성 가정 만족 여부에 따라 paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank test로 분석하였다.

2) 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율

투여군(시험군과 대조군2)별 시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하였고, 베이스라인 LDL-C 수치 및 층화요인인 심혈관질환 위험군 분류를 공변량으로 포함한 공분산분석(ANCOVA)으로 분석하였다. 투여군 내 변화를 확인하기 위해 정규성 가정 만족 여부에 따라 paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank test로 분석하였다.

판정기준

본 임상시험은 아래 조건을 모두 만족하면 우월성을 입증한 것으로 판단하였다.

1) 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 msSBP 변화량: 시험군이 대조군1보다 효과가 크며 p-value가 0.05 미만

2) 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율: 시험군이 대조군2보다 효과가 크며 p-value가 0.05 미만

2. 이차 유효성 평가변수 분석방법

연속형 변수는 투여군별 각 평가변수의 시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값을 제시하였고, 베이스라인 수치 및 층화요인인 심혈관질환 위험군 분류를 공변량으로 포함한 공분산분석(ANCOVA)으로 분석하였다. 투여군 내 변화를 확인하기 위해 정규성 가정 만족 여부에 따라 paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank test로 분석하였다. 범주형 변수는 투여군별 빈도 및 백분율을 제시하였고, 기대빈도가 5 미만인 셀이 20%를 초과하는지 여부에 따라 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석하였다.

- 대상자 수 산출근거 :

(가설 1) 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 msSBP 변화량의 우월성 입증

$H_0: \mu_t - \mu_c = 0 \quad vs. \quad H_1: \mu_t - \mu_c \neq 0$

μ_t : 시험군의 베이스라인 대비 투여 8주 시점의 msSBP 변화량 평균

μ_c : 대조군1의 베이스라인 대비 투여 후 8주 시점의 msSBP 변화량 평균

Run-in 이후 암로디핀/발사르탄 복합제와 발사르탄의 8주 후 효과를 비교한 임상문헌을 인용하여 시험대상자 수를 산출하였음. 암로디핀의 혈압 강하 효과는 용량의존적 반응을 보이므로, 본 임상시험약의 용량인 암로디핀 10 mg의 치료 효과를 보수적으로 가정하여 암로디핀 5 mg 용량에 대한 결과값을 함께 고려하였음

참고문헌	Amlodipine/Valsartan		Valsartan		효과의 차이	표준편차 (SD)
	N	msSBP 변화량 (LS Mean±SE)	N	msSBP 변화량 (LS Mean±SE)		
Sinkiewicz *et al.*[38]	316	−14.29	308	−8.25	−6.04	11.05†
	322	−12.18	308	−8.25	−3.94	11.04†
Zhu *et al.*[39]	328	−14.90±0.61	323	−7.00±0.61	−7.9	11.05‡
U11-2417-03.[40]	87	−18.37±1.10	86	−3.49±1.10	−14.88	10.26‡
가중 변화량 및 표준편차	1,053	**−14.17**	1,025	**−7.46**	**−6.71**	10.85

LS Mean: Least Square Mean, 효과의 차이: 두 군 간 msSBP변화량의 차이

† 각 군의 SD가 동일하다는 가정하에 두 군의 차이값의 SE에서 추정.

‡ 각 군의 SE에서 추정한 SD 중 최대값.

시험군과 대조군1의 효과는 암로디핀/발사르탄과 발사르탄의 베이스라인 대비 투여 후 8주 시점의 msSBP 변화량 평균의 가중평균인 -14.17, -7.46으로 가정하였음. 또한 표준편차는 문헌들에 제시된 값들의 표준편차 평균인 10.85로 가정하였음 상기 설정 근거를 바탕으로 1:1 배정, 양측 유의수준 5%, 검정력 81%를 확보하기 위한 최소 시험대상자 수는 군당 43명이 산출되었음(PASS 2021. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA).

(가설 2) 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율의 우월성을 입증

$H_0: \mu_t - \mu_c = 0 \quad vs. \quad H_1: \mu_t - \mu_c \neq 0$

μ_t : 시험군의 베이스라인 대비 투여 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율 평균

μ_c : 대조군2의 베이스라인 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율 평균

참고문헌	Pitavastatin/Valsartan			Valsartan			효과의 차이
	N	LDL-C 변화율(%)	SD	N	LDL-C 변화율(%)	SD	
JW-PVA IB[13]	67	-41.15	14.07	37	-0.47	24.29	**-40.68**

시험군과 대조군2의 효과는 피타바스타틴/발사르탄과 발사르탄의 베이스라인 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율 평균인 -41.15, -0.47으로 가정하였음. 또한 표준편차는 LDL-C 수치 변화율에 대한 합동표준편차인 18.34로 가정하였음 상기 설정 근거를 바탕으로 1:1 배정, 양측 유의수준 5%, 검정력 99%를 확보하기 위한 최소 시험대상자 수는 군당 8명이 산출되었음(PASS 2021. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA).

결론

두 가지 가설을 모두 입증하기 위한 시험대상자 수는 **군당 43명이었으며 중도탈락률 10%를** 고려하여 **군당 48명, 총 144명의 시험대상자를 모집하도록 계획**하였음

- 병용금기약물 :

다음의 약물 및/또는 식품은 임상시험 기간 중 투여/복용이 허용되지 않았다. 단, 약물/식품별 명시된 기준에 따라 부분적으로 허용되었다.

1) 임상시험용 의약품 외 항고혈압제 및 항이상지질혈증제

(1) 항고혈압제

- 칼슘채널차단제(CCB), 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI), 이뇨제, α 차단제, β 차단제, 레닌 억제제(RI), 중추성(centrally acting) 항아드레날린 제제, 신경절 차단(ganglion-blocking) 항아드레날린 제제, 말초성(peripherally acting) 항아드레날린 제제

(2) 항이상지질혈증제

- 스타틴(statin: HMG CoA 환원효소 억제제), 피브린산 유도체(fibric acid derivatives), 에제티미브(ezetimibe), 담즙산 결합수지(bile acid sequestrants), PCSK9 억제제, nicotinic acid(niacin) 및 유도체
- 기타: Alipogene tiparvovec, bempedoic acid, dextrothyroxine, inclisiran, lomitapide, magnesium pyridoxal 5-phosphate glutamate, meglutol, mipomersen, omega-3-triglycerides incl. other esters and acids, policosanol, probucol, tiadenol

2) 이 외 혈압/혈중 지질에 영향을 줄 수 있는 약물 또는 식품

(1) 혈관확장제

단, 아래의 경우는 허용되었다.

- 심장 발작 발생이나 발작 예상 시 사용하는 short acting nitrate인 경우
- 협심증 예방 및 치료 목적으로 사용하던 혈관 확장제에 한하여 임상시험 참여 이전 12주 전부터 안정된 용량으로 복용하였으며, 임상시험기간 동안 동일한 용법/용량을 유지한 경우

(2) 혈관수축제
- Adrenergic and dopaminergic agents, 저혈압 조절약 등

(3) 부정맥치료제

(4) 호르몬 대체 요법(hormone replacement therapy, HRT): 단, 임상시험 참여 이전 12주 전부터 안정된 용량으로 복용하였으며, 임상시험기간 동안 동일한 용법/용량을 유지한 경우는 허용되었지만, 기존 투여 약물에 대한 용량 변경이나 중단 또는 새로운 약물의 투여를 개시한 경우에는 허용되지 않았다.

(5) 발기부전치료제: Sildenafil 및 vardenafil은 모든 예정된 방문 이전 24 시간 이내에는 허용되지 않았다. Tadalafil은 모든 예정된 방문 이전 48 시간 이내에는 허용되지 않았다. 이들 약물은 이 간격 이외의 기간에는 복용할 수 있었다.

(6) 전신적 코르티코스테로이드 제제(systemic corticosteroids)(국소용 제제는 허용)

(7) 면역억제제

(8) 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 단, 아래의 경우는 허용되었다.
- 임상시험기간 중 투여 지속일이 7일 이하이고 방문일로부터 4일 이내 투여하지 않은 경우
- Acetylsalicylic acid는 임상시험 참여 이전 12주 전부터 저용량(100 mg/day 이하)의 안정된 용량으로 복용하였으며, 임상시험 기간동안 동일한 용법/용량을 유지한 경우
- 국소용 제제인 경우

(9) 신경계약물
- 전신마취제(general anesthetics), 항우울제(antidepressants), 항정신병약물(antipsychotics), 항불안제(anxiolytics, 진정수면제(sedatives and hypnotics) 포함), 기분안정제(mood stabilizers), 자극제(stimulants)

(10) 기타 혈압에 영향을 미치는 약물: Amifostine, baclofen, dantrolene

(11) 항당뇨병제: 임상시험 참여 이전 12주 전부터 안정된 용량으로 복용하였으며, 임상시험기간 동안 동일한 용법/용량을 유지한 경우는 허용되었지만, 기존 투여 약물의 용량 변경이나 중단 또는 새로운 약물의 투여를 개시한 경우에는 허용되지 않았다.

(12) 갑상선 기능에 영향을 미치는 약물

단, 임상시험 참여 이전 12주 전부터 안정된 용량으로 복용하였으며, 임상시험기간 동안 동일한 용법/용량을 유지한 경우는 허용되었지만, 기존 투여 약물의 용량 변경이나 중단 또는 새로운 약물의 투여를 개시한 경우에는 허용되지 않았다.
- 갑상선 호르몬제, 항갑상선 약물

(13) 비만치료제

(14) 기타 혈중 지질에 영향을 미치는 하기 성분을 포함한 식품, 건강기능식품 또는 의약품

어유(fish oil), 콜레스틴(cholestine) 제품, 식이섬유 성분의 완화제(fiber-based laxatives), 식물성기름 마가린(phytosterol margarines), 성호르몬 제제, 전신성 호르몬성 피임제

3) 기타 임상시험용 의약품과 약물 상호작용이 알려진 약물

(1) Pitavastatin 관련

Fusidic acid (경구제): 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았지만, 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상사례가 보고된 바 있어 병용은 권장되지 않았다.

(2) Valsartan 관련

Cimetidine, glibenclamide, rifampicin, ritonavir, 칼륨보충제 또는 칼륨함유 염류제 또는 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물(예, heparin)

(3) Amlodipine 관련

CYP3A4 유도제, CYP3A4 저해제, 1.2L/일 이상의 자몽주스

- 대상자 수 :

- 목표 대상자 수 : 144(군당 48명, 10% 중도탈락율 고려)

- 무작위배정된 대상자 수 : 155명
- 중도탈락 대상자 수 : 13명(FAS에서 제외 2명, PPS에서 제외 11명)
- 임상시험 완료 대상자 수 : 142명

	PTV+VAL+AML n (%)	PTV+VAL n (%)	VAL+AML n (%)	합계 n (%)
스크리닝				**284**
스크리닝 탈락				129
스크리닝 탈락 사유				
선정/제외기준 부적합				90
시험대상자 동의 철회				31
추적관찰실패				4
기타				4
무작위배정	54	52	49	155
임상시험 완료	49 (90.74)	48 (92.31)	45 (91.84)	142 (91.61)
중도탈락	5 (9.26)	4 (7.69)	4 (8.16)	13 (8.39)
중도탈락 사유				
시험대상자 동의 철회	2 (3.70)	1 (1.92)	1 (2.04)	4 (2.58)
이상사례	1 (1.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.65)
선정/제외기준 위반	2 (3.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.29)
병용금지약물(또는 식품) 투여	0 (0.00)	2 (3.85)	2 (4.08)	4 (2.58)
LDL-C >250 mg/dL 또는 TG ≥400 mg/dL	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.04)	1 (0.65)
msSBP >180 mmHg이면서 msDBP >110 mmHg, 또는 msSBP <90 mmHg이면서 msDBP <60 mmHg	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (0.65)

- 분석군:

	PTV+VAL+AML (N=54) n (%)	PTV+VAL (N=52) n (%)	VAL+AML (N=49) n (%)	합계 (N=155) n (%)
Safety Set	54 (100.00)	52 (100.00)	49 (100.00)	155 (100.00)
Full Analysis Set	52 (96.30)	52 (100.00)	49 (100.00)	153 (98.71)
Full Analysis Set 제외	2 (3.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.29)
베이스라인 후 msSBP 및 LDL-C를 한 번도 측정하지 않음	2 (3.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.29)
Per-Protocol Set	44 (81.48)	42 (80.77)	42 (85.71)	128 (82.58)
Per-Protocol Set 제외	10 (18.52)	10 (19.23)	7 (14.29)	27 (17.42)
FAS 제외	2 (3.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.29)
중도탈락	3 (5.56)	4 (7.69)	4 (8.16)	11 (7.10)
베이스라인 또는 8주(±1주) 시점의 msSBP 또는 LDL-C 결측	3 (5.56)	5 (9.62)	2 (4.08)	10 (6.45)
병용금기약물/요법의 투여/적용	2 (3.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.29)
무작위배정 오류[1)]	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.04)	1 (0.65)
복약 순응도 위반(80% 미만, 120% 이상)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (0.65)

	PTV+VAL+AML (N=54) n (%)	PTV+VAL (N=52) n (%)	VAL+AML (N=49) n (%)	합계 (N=155) n (%)

1) 층화요인(심혈관질환 위험군 분류)에 적절하지 않게 무작위배정 번호를 배정받은 시험대상자

• 중도탈락된 환자의 탈락사유: 13명 (시험군 5명, 대조군 1, 2 각각 4명)

투여군	스크리닝 번호	연령/ 성별	중도탈락일	중도탈락 상세 내용
VAL+AML	S1331	75/F	2022-08-26	동의 철회
PTV+VAL+AML	S1339	68/M	2022-10-25	동의 철회
PTV+VAL	S1805	40/F	2022-02-11	동의 철회
PTV+VAL+AML	S1809	63/F	2022-02-17	동의 철회
PTV+VAL+AML	S1405	63/M	2022-02-22	**이상반응으로 인하여 시험지속이 곤란한 경우** * 이상사례명: Headache
PTV+VAL+AML	S0714	69/F	2022-08-08	**임상시험 중 선정/제외기준 위반이 발견된 경우** *V2(2022-07-19) LDL-C 수치가 '105'로, 중등도 위험군에 해당하는 LDL-C ≥130 mg/dL 수치를 만족하지 않아 스크리닝 탈락 처리 필요하나, 중등도 위험군에 배정되어 2022-07-27 무작위배정 진행됨. 2022-08-08 무작위배정 선정기준(4.2) 위반으로 중도탈락
PTV+VAL+AML	S2109	31/M	2022-06-21	**임상시험 중 선정/제외기준 위반이 발견된 경우** *V3(2022-05-24) msSBP는 129.3 mmHg로, 무작위배정 선정기준 3.1항(140 mmHg≤ msSBP<180 mmHg)에 부적합하였으나 V3 무작위배정 시 연구자가 발견 못하고 무작위배정 진행
PTV+VAL	S0811	67/M	2022-03-21	**안전성/유효성 평가에 영향을 미치는 병용금지약물 투여** *2021-12-08(V1) 옥사제핀정 150mg 1정, BID로 84일 처방 병용금기약물인 신경계약물(Oxcarbazepine)에 해당하나, 연구진의 병용금기약물 인지가 누락되어 스크리닝/무작위배정됨
PTV+VAL	S0816	76/M	2022-03-15	**안전성/유효성 평가에 영향을 미치는 병용금지약물 투여** *2022-01-30 Parotid Warthin's tumor로 응급실 내원(24시간 이하 방문) '네비레트정' 1 tab 투여한 것으로 확인됨. 병용금기약물인 β 차단제(nebivolol)에 해당하나, 응급처방된 경우로 연구진이 사전에 약물 투여여부 확인 어려웠으며, 투여 이후 본원 QA 부서주관 내부점검 시 본 사항 확인됨.
VAL+AML	S1527	74/M	2022-01-28	**안전성/유효성 평가에 영향을 미치는 병용금지약물 투여** *V1(2021-11-04) 스크리닝, V2(2021-12-13) 무작위배정 2022-01-19 SAE(Coronary artery obstructive disease, 3 vessel) 발생으로 병용금기약물 투여 예상되어 중도탈락 결정 2022-01-28 중도탈락 방문 시행함. 2022-01-19부터 중도탈락방문일 2022-01-28 사이에 AE 치료 및 검사, 적응증(고혈압, 이상지질혈증) 치료 목적으로 병용금기약물 투여하여 Protocol을 위반함. -병용금기약물: 크렉산 주 60 mg/0.6ml, 자낙스 정 0.25 mg, 인데놀 정 40 mg, 제일 브레비블록 주 100 mg, 이소켓 0.1% 주사 10 mL, 바스티난 엠알 서방정 35 mg, 헤르벤 서방정 90 mg, 미카테르 정 80 mg, 리피토 정 20 mg, 대한 리도카인염산염수화물 2% 주 20 ml, 페링가니트 0.1% 주사 10 mL, 경동 아스피린 장용정, 헤파린 나트륨 주 5000 IU/5 ML, 크렉산 주 60 mg/0.6 ml, 크레스토 정 20 mg, 몰시톤 정 4 mg, 이지트롤 정, 경동 아스피린 장용정
VAL+AML	S1914	75/M	2022-06-30	**안전성/유효성 평가에 영향을 미치는 병용금지약물 투여** *V1(2022-05-11), V2(2022-06-15) 무작위배정 2022-06-16 기존 병력 Early Gastric Cancer의 정기 F/U 목적으로 수면 위내시경검사를 시행하였고 병용금기약물(신경계약물 Propofol)을 투여하여 Protocol을 위반함.
PTV+VAL	S0704	82/F	2022-01-12	**임상시험용 의약품 투여 중 msSBP >180 mmHg이면서 msDBP >110 mmHg, 또는 msSBP <90 mmHg이면서 msDBP <60 mmHg인 경우**
VAL+AML	S2006	75/M	2022-03-25	**임상시험용의약품 투여 중 LDL-C >250 mg/dL 또는 TG ≥400 mg/dL인 경우**

- (분석군 설정근거) Violation list 제출
  - FAS 분석군 제외 : 2명(베이스라인후 msSBP 및 LDL-C 한번도 측정하지 않음)
  - PPS 분석군 제외 : 27명

PPS 제외사유		
중도탈락 대상자	11명	S0704, S0714, S0811, S0816, S1331, S1405, S1527, S1805, S1914, S2006, S2109

		*상기 표 참조
8주 시점(±1주)에 msSBP 또는 LDL-C 결측	10명	S0705, S1202, S1329, S1330, S1332, S1333, S1337, S1341, S1406, S1812
병용금기약물/요법의 투여/적용	2명	S1314, S1323 *코로나 감염으로 인해 혈관수축제(슈다페드정) 투여
무작위배정 오류	1명	S0818 *초고위험군→고위험군으로 잘못 배정(층화요인 잘못 배정)
복약순응도 위반	1명	S0412

• 임상시험계획서 위반 : Major

투여군	스크리닝 번호/ 무작위배정번호	위반항목	상세내용
PTV+VAL+AML	S0714 R3-025	선정/제외기준	2중등도 위험군에 해당하는 대상자이나 V2(2022-07-19) LDL-C 수치가 '105'로, 중등도 위험군에 해당하는 LDL-C≥130 mg/dL 수치를 만족하지 않아 스크리닝 탈락 처리 필요하나, 중등도 위험군에 배정되어 2022-07-27 무작위배정 진행됨. 2022-08-08 무작위배정 선정기준 4.2 위반으로 중도탈락 진행됨
PTV+VAL	S0811 R1-053	병용금기약물	2021-12-08(V1) '옥사제핀정 150mg' 1 tab, BID로 84day 처방된 것으로 모니터링 시 확인됨. 본 약물은 병용금기약물인 신경계약물(Oxcarbazepine)에 해당하나, 연구진의 병용금기약물 투여 여부 인지가 누락되어 대상자 스크리닝 및 무작위배정된 것으로 확인됨.
PTV+VAL	S0816 R1-050	병용금기약물	2022-01-30 Parotid Warthin's tumor 로 응급실 내원하여(24시간 이하 방문) '네비레트정' 1 tab 투여한 것으로 확인됨. 본 약물은 병용금기약물인 β 차단제(nebivolol)에 해당하나, 응급실 내원하여 응급처방된 경우로 연구진이 사전에 약물 투여여부 확인 어려웠으며, 투여 이후 본원 QA 부서주관 내부점검 시 본 사항 확인됨.
VAL+AML	S0818 R2-009	무작위배정	대상자 병력으로 '협심증'이 있어, 무작위배정(V3) 시 '초고위험군'으로 분류되었어야 하나, 연구자의 CRF 입력 오류로 '고위험군'으로 분류됨.
PTV+VAL+AML	S1314 R4-001	병용금기약물	대상자는 Visit 4(2022-03-11) 방문 시에 Visit 3(2022-02-16) 방문 이후로 2022-02-19~2022-02-25 기간동안 코로나바이러스로 인한 AE가 발생됨을 확인함. 해당 이상반응의 치료를 위하여 병용금기약물인 슈다페드정 30mg이 2022-02-19~2022-02-21 동안 대상자에게 처방되었고, 최종적으로 복용이 완료되었음을 확인함.
VAL+AML	S1527 R1-020	병용금기약물	S1527 대상자는 2021-11-04 본 임상시험 참여에 자발적으로 동의 후 V1 스크리닝 방문을 실시한 후, 2021-12-13 본 임상시험에 적합성 확인 후 무작위배정 되었음. 2022-01-19 SAE(Coronary artery obstructive disease, 3 vessel) 발생으로 병용금기약물 투여 예상되어 2022-01-19자로 중도탈락 및 IP 투여 중지 결정하였고 2022-01-28 중도탈락 방문 시행함. AE 치료 및 검사, 적응증(고혈압, 이상지질혈증) 치료 목적으로 2022-01-19부터 중도탈락방문일 2022-01-28 사이에 병용금기약물 투여하여 Protocol을 위반함. 병용금기약물: 크렉산 주 60mg/0.6ml, 자낙스정 0.25mg, 인데놀 정 40mg, 제일브레비블록 주 100mg, 이소켓 0.1% 주사 10mL, 바스티난엠알 서방정 35mg, 헤르벤 서방정 90mg, 미카테르 정 80mg, 리피토 정 20mg, 대한 리도카인염산염수화물 2% 주 20ml, 페링가니트 0.1% 주사 10mL, 경동 아스피린 장용정, 헤파린 나트륨 주 5000IU/5ML, 크렉산 주 60mg/0.6ml, 크레스토 정 20mg, 몰시톤 정 4mg, 이지트롤 정, 경동 아스피린 장용정
VAL+AML	S1914 R2-017	병용금기약물	S1914 대상자는 2022-05-04에 본 임상시험 참여에 자발적으로 동의하여 2022-05-11에 V1 스크리닝 방문을 실시한 후, 2022-06-15 본 임상시험에 적합성 확인 후 무작위배정 되었음. 투여기 임상시험용 의약품 복용 중 2022-06-16 기존 병력 Early Gastric Cancer의 정기 F/U 목적으로 수면 위내시경검사를 시행하였고 병용금기약물(신경계약물 Propofol)을 투여하여 Protocol을 위반함.
PTV+VAL+AML	S2109 R4-003	선정/제외기준	S2109 대상자는 2022-04-19에 본 임상시험 참여에 자발적으로 동의하였음. 2022-05-24 V3 방문에서 측정한 msSBP는 129.3 mmHg로, 무작위배정 선정기준 3.1항의 Visit 3에서 다음의 혈압 수치를 만족하는 자, 140 mmHg ≤ msSBP < 180 mmHg에 부적합하였으나 V3(2022-05-24) 무작위배정 시 연구자가 발견하지 못하고 무작위배정이 진행되었음.

• Visit window 위반자

스크리닝/ 무작위배정 번호	Status	SS	FAS	PPS	중도탈락 상세 내용	visit window (8주(56±7, 49~63))	
S0704 R1-023	Drop out	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =28 (Visit window 21일 위반)	
S0705 R1-029	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =64 (Visit window 1일 위반)	방문 V3, V4(D36), V5(D64) - V4 : missing - V5 : LOCF(V4, D36)
S0714 R3-025	Drop out	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정 [V3] 선정기준 4 위반	* V5-V3 =12 (Visit window 37일 위반)	방문 V3, V5(종료, D12) - V4 : LOCF(V5, D12) - V5 : LOCF(V5, D12)
S1202 R2-012	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =66 (Visit window 3일 위반)	방문 V3, V4(D32), V5(D66) - V4 : V4(D32) - V5 : LOCF(V4, D32)
S1329 R3-024	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =67 (Visit window 4일 위반)	방문 V3, V4(D34), V5(D67) - V4 : V4(D34) - V5 : LOCF(V4, D34)
S1330 R3-026	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =67 (Visit window 4일 위반)	방문 V3, V4(D31), V5(D67) - V4 : V4(D31) - V5 : LOCF(V4, D34)
S1331 R1-086	Drop out	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =32 (Visit window 17일 위반)	
S1332 R3-027	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =87 (Visit window 24일 위반)	방문 V3, V4(D37), V5(D87) - V4 : missing - V5 : LOCF(V4, D37)
S1333 R2-019	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =87 (Visit window 24일 위반)	방문 V3, V4(D37), V5(87) - V4 : missing - V5 : LOCF(V4, D37)
S1337 R2-020	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =64 (Visit window 1일 위반)	방문 V3, V4(D35), V5(64) - V4 : V4(D35) - V5 : LOCF(V4, D35)
S1341 R1-097	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =64 (Visit window 1일 위반)	방문 V3, V4(D32), V5(D64) - V4 : V4(D32) - V5 : LOCF(V4, D32)
S1405 R1-043	Drop out	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =35 (Visit window 14일 위반)	
S1406 R1-037	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =68 (Visit window 5일 위반)	방문 V3, V4(D33), V5(D68) - V4 : V4(D33) - V5 : LOCF(V4, D33)
S1527 R1-020	Drop out	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =46 (Visit window 3일 위반)	방문 V3, V4(D31), V5(D46) - V4 : V4(D31) - V5 : LOCF(V5, D46)
S1805 R1-034	Drop out	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* 8주 시점 혈압측정/Central Lab 검사 미실시	
S1812 R1-085	Complete	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =68 (Visit window 5일 위반)	방문 V3, V4(D35), V5(D68) - V4 : V4(D35) - V5 : LOCF(V4, D35)
S1914 R2-017	Drop out	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정 병용금기약물 투여 * 임상시험 기간에 병용금기약물/요법을 투여/적용한 시험대상자: [병력(Early gastric cancer)] 을 투여목적으로 '신경계약물' [포폴 주사 (앰플) 20mL (수출용)] [20mL]을 [2022-06-16] 동안 투여	* V5-V3 =15 (Visit window 34일 위반)	방문 V3, V5(종료, D15) - V4 : LOCF(V5, D15) - V5 : LOCF(V5, D15)

스크리닝/ 무작위배정 번호	Status	SS	FAS	PPS	중도탈락 상세 내용	visit window (8주(56±7, 49~63))	
S2006 R3-008	Drop out	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정	* V5-V3 =44 (Visit window 5일 위반)	방문 V3, V4(D33), V5(D44) - V4 : V4(D33) - V5 : LOCF(V5, D44)
S2109 R4-003	Drop out	Y	Y	N	8주 시점(±1주)에 msSBP/LDL-C 미측정 [V3] 선정기준 3 위반 * V3 선정기준 3번 위반하였으나, 당시 인지하여 못하여 무작위 배정 진행되었고, 추후 V3 선정기준 3번 위반인 것으로 인지하여 중도탈락된 대상자	* V5-V3 =28 (Visit window 21일 위반)	

*S1310, S1316, S1915 (V4 visit window 위반자, missing) 제외

- 인구학적 정보 : FAS, PPS의 인구통계학적 및 대상질환 정보 등에 대해 가임여부외 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었음(가임여부* p=0.0082, 그외 모든 항목 p>0.05)
  - 주분석군인 FAS에서 시험군 및 대조군1, 대조군2의 세 군간 연령(p=0.9522), 성별(p=0.7659), 흡연력(p=0.4311), 신장(p=0.9872), 체중(p=0.9171), BMI(p=0.8196)에 대해 군간 유의한 차이는 없었음.

  * 가임 여부(p=0.0079): 시험군(P+V+A)0%(0/15명), 대조군1(P+V) 29.41%(5/17명), 대조군2(V+A) 0%(0/16명)
  - 주분석군인 FAS에서 세군간 고혈압 또는 이상지질혈증 유병기간(p=0.2168, p=0.7563), 심혈관질환 위험군 분류(p=0.9435)에서도 유의한 차이가 없었음. PPS에서도 동일한 경향을 보였음
- 베이스라인의 혈압 및 지질의 군간 차이
  - FAS 및 PPS에서 베이스라인 시점의 msSBP, msDBP는 두 군 간 차이가 없었음
    * FAS: msSBP p=0.8174, msDBP p=0.9017; PPS msSBP p=0.9346, msDBP p=0.7094
  - 지질 파라미터의 경우, FAS 및 PPS 모두에서 베이스라인 시점의 LDL-C, TC, TG, HDL-C, non HDL-C 및 Apo B는 두 군 간 차이가 없었음. FAS의 베이스라인 hs-CRP가 두 군 간 통계적으로 차이가 있었고, PPS의 베이스라인 시점 hs-CRP는 두 군 간 차이가 없었음(FAS, hs-CRP p=0.0480, 그 외 파라미터 p>0.05; PPS 모든 지질 파라미터 p>0.05).
    * 발사르탄 대상자 간 큰 편차(min-max 0.28-40 mg/L)로 인해 발생한 것으로 사료되었고, 이차 유효성 평가 결과 중 4주 및 8주 시점의 hs-CRP 수치 변화율 및 변화량 차이에서 군 간 차이가 확인되지 않았으므로, 임상적으로 의미를 부여하기에는 어려움

표. 인구학적 정보 및 기초정보 - Full Analysis set

	PTV+VAL+AML (N=52) n (%)	PTV+VAL (N=52) n (%)	VAL+AML (N=49) n (%)	합계 (N=153) n (%)
연령(세)				
n	52	52	49	153
Mean ± SD	64.5 ± 10.80	64.9 ± 10.72	64.7 ± 8.44	64.7 ± 10.01
Median	66.5	65.5	66.0	66.0
Min, Max	31, 81	40, 83	40, 78	31, 83
p-value[1]				0.9522†
성별				
n	52	52	49	153
남성	38 (73.08)	35 (67.31)	33 (67.35)	106 (69.28)
여성	14 (26.92)	17 (32.69)	16 (32.65)	47 (30.72)
p-value[2]				0.7659
가임 여부[3]				
n	14	17	16	47
예	0 (0.00)	5 (29.41)	0 (0.00)	5 (10.64)
아니오	14 (100.00)	12 (70.59)	16 (100.00)	43 (89.36)
p-value[2]				0.0082†*
흡연력				
n	52	52	49	153
비흡연자	22 (42.31)	26 (50.00)	27 (55.10)	75 (49.02)
흡연자	30 (57.69)	26 (50.00)	22 (44.90)	78 (50.98)

	PTV+VAL+AML (N=52) n (%)	PTV+VAL (N=52) n (%)	VAL+AML (N=49) n (%)	합계 (N=153) n (%)
과거 흡연자	19 (36.54)	18 (34.62)	15 (30.61)	52 (33.99)
현재 흡연자	11 (21.15)	8 (15.38)	7 (14.29)	26 (16.99)
p-value[2]				0.4311
신장(cm) at Visit 1				
n	52	52	49	153
Mean ± SD	164.31 ± 8.115	164.31 ± 8.419	164.08 ± 8.148	164.24 ± 8.117
Median	163.85	164.00	165.10	164.30
Min, Max	147.0, 179.1	146.8, 180.0	148.0, 179.6	146.8, 180.0
p-value[1]				0.9872
체중(kg) at Visit 3				
n	52	52	49	153
Mean ± SD	73.52 ± 11.953	73.71 ± 13.085	72.64 ± 11.225	73.31 ± 12.058
Median	72.75	72.95	73.00	73.00
Min, Max	51.0, 96.5	55.5, 109.5	54.0, 104.3	51.0, 109.5
p-value[1]				0.9171†
BMI (kg/m^2) at Visit 3				
n	52	52	49	153
Mean ± SD	27.13 ± 3.220	27.22 ± 3.767	26.94 ± 3.421	27.10 ± 3.456
Median	27.30	26.35	27.00	26.80
Min, Max	20.8, 39.1	20.8, 37.6	21.1, 36.1	20.8, 39.1
p-value[1]				0.8196†

비흡연: 평생 담배 5갑(100개피) 미만으로 흡연/과거 흡연: 평생 담배 5갑(100개피) 이상 피웠고, 30일 이내 흡연하지 않음/현재 흡연: 평생 담배 5갑(100개피) 이상 피웠고, 30일 이내 흡연
[1]ANOVA또는 Kruskal-Wallis test(†), [2]Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test(†). [3] 여성일 경우
* 양측 유의수준 5%에서 통계적으로 유의함

[유효성 평가결과]

- 일차 유효성 평가변수 :

1) 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 msSBP 변화량(시험군과 대조군1 비교):

- 주분석군(FAS)에서 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 msSBP 변화량(LS Mean±SE)은 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴) -22.060±2.7739 mmHg, 대조군1(피타바스타틴+발사르탄) -3.358±2.8850 mmHg이었으며, 두 군 간 msSBP 변화량 차이는 -18.702±2.8215 mmHg (95% 신뢰구간 [-24.30, -13.10]) (p<0.0001)로 통계적으로 유의하였음
- PPS 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였음(p<0.0001)

표. 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 msSBP (mmHg) 변화량 – Full Analysis Set

	PTV+VAL+AML (N=52)	PTV+VAL (N=52)
Baseline (Visit 3)		
Mean ± SD	150.60 ± 14.674	151.08 ± 13.761
Median	148.15	148.00
Min, Max	129.3, 179.7	130.7, 179.7
Week 8 (Visit 5)		
Mean ± SD	132.25 ± 12.375	151.47 ± 19.276
Median	131.35	149.65
Min, Max	111.7, 168.0	113.0, **231.0**
Change from baseline		
Mean ± SD	-18.35 ± 14.620	0.40 ± 17.065
Median	-17.00	1.85
Min, Max	-55.4, 14.3	-42.7, 61.3
Model-adjusted change from baseline		
Least squares mean	**-22.060**	**-3.358**
Standard error	2.7739	2.8850
95% Confidence interval	[-27.56, -16.56]	[-9.08, 2.37]
Treatment difference		
Difference of least squares means		**-18.702**
Standard error		**2.8215**
95% Confidence interval		**[-24.30, -13.10]**
p-value		**<0.0001***

ANCOVA method with treatment as a main effect and baseline msSBP and 심혈관질환 위험군(실제) as covariates

표. 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 msSBP (mmHg) 변화량 - Per-Protocol Set

	PTV+VAL+AML (N=44)	PTV+VAL (N=42)
Baseline (Visit 3)		
Mean ± SD	151.17 ± 14.477	151.28 ± 13.204
Median	148.65	148.00
Min, Max	130.7, 177.7	132.3, 179.7
Week 8 (Visit 5)		
Mean ± SD	132.68 ± 12.192	148.76 ± 15.604
Median	131.85	147.50
Min, Max	111.7, 168.0	113.0, 186.7
Change from baseline		
Mean ± SD	-18.49 ± 15.030	-2.52 ± 14.444
Median	-17.00	-1.05
Min, Max	-55.4, 14.3	-42.7, 34.0
Model-adjusted change from baseline		
Least squares mean	**-27.956**	**-11.073**
Standard error	3.6411	3.4363
95% Confidence interval	[-35.20, -20.71]	[-17.91, -4.23]
Treatment difference		
Difference of least squares means		**-16.883**
Standard error		2.6359
95% Confidence interval		[-22.13, -11.64]
p-value		<0.0001*

ANCOVA method with treatment as a main effect and baseline msSBP and 심혈관질환 위험군(실제) as covariates

2) 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(시험군과 대조군2 비교):

- 주분석군(FAS)에서 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(LS Mean±SE)은 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴) -38.254±3.6667%, 대조군2(발사르탄+암로디핀) -1.320±4.1302%이었으며, 두 군 간 LDL-C 변화율 차이는 -36.934±3.4719% (95% 신뢰구간 [-43.83, -30.04]) (p<0.0001)로 통계적으로 유의하였음
- PPS 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였음(p<0.0001).

표. 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C (mg/dL) 수치 변화율 - Full Analysis Set

	PTV+VAL+AML (N=52)	VAL+AML (N=49)
Baseline (Visit 2)		
Mean ± SD	141.3 ± 33.22	145.7 ± 31.97
Median	137.0	140.0
Min, Max	71, 211	92, 233
Week 8 (Visit 5)		
Mean ± SD	87.5 ± 21.18	144.8 ± 33.94
Median	89.0	142.0
Min, Max	49, 136	59, 241
Change from baseline		
Mean ± SD	-36.037 ± 20.0934	0.349 ± 16.2921
Median	-40.130	-0.935
Min, Max	-62.96, 76.00	-55.97, 43.56
Model-adjusted change from baseline		
Least squares mean	**-38.254**	**-1.320**
Standard error	3.6667	4.1302
95% Confidence interval	[-45.53, -30.98]	[-9.52, 6.88]
Treatment difference		
Difference of least squares means		**-36.934**
Standard error		3.4719
95% Confidence interval		[-43.83, -30.04]
p-value		<0.0001*

ANCOVA method with treatment as a main effect and baseline LDL-C and 심혈관질환 위험군(실제) as covariates

표. 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C (mg/dL) 수치 변화율 - Per-Protocol Set

	PTV+VAL+AML (N=44)	VAL+AML (N=42)
Baseline (Visit 2)		
Mean ± SD	140.6 ± 34.80	146.5 ± 33.60
Median	136.0	144.5
Min, Max	71, 211	92, 233
Week 8 (Visit 5)		

	PTV+VAL+AML (N=44)	VAL+AML (N=42)
Mean ± SD	86.3 ± 21.59	147.2 ± 31.82
Median	88.5	142.5
Min, Max	49, 136	98, 241
Change from baseline		
Mean ± SD	−36.274 ± 21.4207	1.715 ± 14.1520
Median	−40.854	−0.843
Min, Max	−62.96, 76.00	−26.47, 43.56
Model-adjusted change from baseline		
Least squares mean	**−38.850**	**−0.032**
Standard error	2.8115	3.0224
95% Confidence interval	[−44.44, −33.26]	[−6.05, 5.98]
Treatment difference		
Difference of least squares means		**−38.818**
Standard error		3.5979
95% Confidence interval		[−45.98, −31.66]
p-value		<0.0001*

ANCOVA method with treatment as a main effect and baseline LDL-C and 심혈관질환 위험군(실제) as covariates

• 이차 유효성 및 탐색적 평가변수 :

[혈압 평가] (시험군 vs 대조군1, 시험군 vs 대조군2 비교)

1) 베이스라인(Visit 3) 대비 4, 8주 시점의 msSBP 변화량

- 베이스라인(Visit 3) 대비 4주 시점의 msSBP 변화량 (mmHg)에 대해 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군1(발사르탄+피타바스타틴)의 군간 차이는 통계적으로 유의하였음(△LS mean (SE) -17.321 (2.9433) [95%CI –23.16, -11.48] mmHg, p<0.0001)
- 베이스라인(Visit 3) 대비 4주, 8주 시점의 msSBP 변화량 (mmHg)에 대해 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(4주 △LS mean(SE) -3.400 (2.3641) [95%CI –8.10, 1.30] mmHg, p=0.1539; 8주 △LS mean(SE) -1.433 (2.4904) [95%CI –6.38, 3.51] mmHg, p=0.5664)
- PPS군 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였음(시험군-대조군1: p<0.0001, 시험군-대조군2: p=0.2373(4주), p=0.7169(8주)).

2) 베이스라인(Visit 3) 대비 4주, 8주 시점의 msDBP 변화량

- 베이스라인(Visit 3) 대비 4주, 8주 시점의 msDBP 변화량(LS Mean±SE)에 대해 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군1(발사르탄+피타바스타틴)의 군간 차이는 각각 통계적으로 유의하였음(4주 △LS mean(SE) -9.654 (1.6244) [95%CI -12.88, -6.43] mmHg, p<0.0001; 8주 △LS mean(SE) -9.931 (1.6592) [95%CI -13.22, -6.64] mmHg, p<0.0001)
- 베이스라인(Visit 3) 대비 4주, 8주 시점의 msDBP 변화량 (mmHg)에 대해 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(4주 △LS mean(SE) -2.703 (1.4397) [95%CI -5.56, 0.16] mmHg, p=0.0637; 8주 △LS mean(SE) 0.094 (1.3656) [95%CI –2.62, 2.81] mmHg, p=0.9453)
- PPS군 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였음(시험군-대조군1: p<0.0001(4주), p<0.0001(8주), 시험군-대조군2: p=0.1174(4주), p=0.7588(8주)).

3) 8주 시점의 혈압 정상화(목표혈압 도달) 비율(%)

- 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군1(발사르탄+피타바스타틴)의 8주 시점의 혈압 정상화(목표혈압 도달) 비율은 각각 34.62% (18/52명), 11.54% (6/52명)로, 군간 차이는 통계적으로 유의하였음(p=0.0052)
- 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 8주 시점의 혈압 정상화(목표혈압 도달) 비율은 각각 34.62% (18/52명), 42.86% (21/49명)로, 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음 (p=0.3952)

- PPS군 분석 결과에서 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)의 8주 시점의 혈압 정상화 비율이 대조군1(발사르탄+피타바스타틴) 대비 더 높은 경향을 보였으나, 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았음(p=0.0544). 시험군과 대조군2의 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.4032)

4) 베이스라인(Visit 3) 대비 8주 시점의 혈압 반응률(%)
- 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군1(발사르탄+피타바스타틴)의 8주 시점의 혈압 반응률은 각각 59.62% (31/52명), 11.54% (6/52명)로, 군간 차이는 통계적으로 유의하였음(p<0.0001)
- 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 8주 시점의 혈압 반응률은 각각 59.62% (31/52명), 57.14% (28/49명)로, 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.8011)
- PPS군 분석 결과도 FAS 결과와 유사하였음(시험군-대조군1: p<0.0001, 시험군-대조군2: p=0.5350).

[지질 평가] (시험군 vs 대조군1, 시험군 vs 대조군2 비교)

1) 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율 및 변화량
- 기저치 대비 8주 시점의 LDL-C 변화량에 대해 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 군간 차이는 통계적으로 유의하였음(△LS mean(SE) -54.273 (4.3659) [95%CI -62.94, -45.61] mg/dL, p<0.0001).
- 기저치 대비 8주 시점의 LDL-C 변화율 및 변화량에 대해 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군1(발사르탄+피타바스타틴)의 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음[변화율 △LS mean(SE) 2.188 (2.9703)% [95% CI -3.71, 8.08], p=0.4631; 변화량 △LS mean(SE) 3.472 (3.4465) mg/dL [95% CI -3.37, 10.31], p=0.3162]
- PPS 분석 결과에서도 FAS 결과와 유사하였음(시험군-대조군2: p<0.0001, 시험군-대조군1: p=0.5302(변화율), p=0.5260(변화량)).

2) 베이스라인(Visit 2) 대비 4주 시점의 LDL-C 수치 변화율 및 변화량
- 기저치 대비 4주 시점의 LDL-C 변화율 및 변화량에 대해 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 군간 차이는 통계적으로 유의하였음[변화율 △LS mean(SE) -43.055 (3.0203)% [95% CI -49.06, -37.05], p<0.0001; 변화량 △LS mean(SE) -62.558 (4.1950) mg/dL [95% CI -70.89, -54.22], p<0.0001]
- 기저치 대비 4주 시점의 LDL-C 변화율 및 변화량에 대해 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군1(발사르탄+피타바스타틴)의 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음[변화율 2.466 (2.6978)% [95% CI -2.89, 7.82], p=0.3630; 변화량 2.170 (3.6989) mg/dL [95% CI -5.17, 9.51], p=0.5589]
- PPS 분석 결과에서도 FAS 결과와 유사하였음(시험군-대조군2: p<0.0001(변화율), p<0.0001(변화량), 시험군-대조군1: p=0.6694(변화율), p=0.9911(변화량)).

3) 베이스라인(Visit 2) 대비 4, 8주 시점의 TC, TG, HDL-C, non HDL-C, ApoB, hs-CRP 수치 변화율 및 변화량
- 베이스라인 대비 4, 8주 시점의 TC, non-HDL-C, ApoB 변화율 및 변화량에 대해 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 군간 차이는 모든 시점에서 통계적으로 유의하였음(TC, non-HDL-C, ApoB 변화율 및 변화량 4주, 8주 시점 각 p<0.0001). TG 수치 변화율 및 변화량은 모든 시점에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(변화율 4주 시점: p=0.0043, 8주 시점 p=0.0001, 변화량 4주 시점: p=0.0030, 8주 시점 p<0.0001). HDL-C 수치 변화율 및 변화량은 모든 시점에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(변화율 4주 시점: p=0.0212, 8주 시점 p=0.0110, 변화량 4주 시점: p=0.0085, 8주 시점 p=0.0139).

- hs-CRP 수치 변화율 및 변화량은 모든 시점에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음(변화율 4주 시점: p=0.1735, 8주 시점: p=0.3224, 변화량 4주 시점: p=0.2663, 8주 시점: p=0.1389).
- 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군1(발사르탄+피타바스타틴)의 베이스라인 대비 4주 시점 TG, 4, 8주 시점의 TC, HDL-C, non-HDL-C, ApoB, hs-CRP 변화율 및 변화량은 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 8주 시점 TG에서는 군간 유의한 차이를 보였음(변화율 8주 시점: p=0.0403, 변화량 8주 시점: p=0.1270)

4) 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 치료 목표 도달률(%)
- 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 8주 시점의 LDL-C 치료 목표 도달율은 각각 53.85% (28/52명), 8.16% (4/49명)로, 군간 차이는 통계적으로 유의하였음(p=0.0052)
- 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군1(발사르탄+피타바스타틴)의 8주 시점의 LDL-C 치료 목표 도달율은 각각 53.85% (28/52명), 48.08% (25/52명)로, 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.5562)

[탐색적 평가변수에 대한 재분석 결과 요약]

	FAS (4주)			V/A/P (N=52)	P/V (N=52)	V/A (N=49)	V/A/P vs P/V	V/A/P vs V/A	FAS (8주)			V/A/P (N=52)	P/V (N=52)	V/A (N=49)	V/A/P vs P/V	V/A/P vs V/A
sit SBP	Baseline			150.60	151.08	148.90			Baseline			150.60	151.08	148.90		
	4주	측정치		131.03	148.94	133.47			8주	측정치		132.25	151.47	132.92		
		변화량		−18.95	−2.14	−15.15				변화량		−18.35	0.40	−15.98		
		ANCOVA	LS mean	−17.218		−13.818		0.1539		ANCOVA	LS mean	−19.162		−17.729		0.5664
			Difference [95%CI]	−3.400 [−8.10, 1.30]							Difference [95%CI]	−1.433 [−6.38, 3.51]				
		ANCOVA	LS mean	−20.922	−3.601		<0.0001			ANCOVA	LS mean	−22.060	−3.358		<0.0001	
			Difference [95%CI]	−17.321 [−23.16, −11.48]							Difference [95%CI]	−18.702 [−24.30, −13.10]				
sit DBP	Baseline			89.33	89.10	88.97			Baseline			89.33	89.10	88.97		
	4주	측정치		79.50	88.82	81.90			8주	측정치		80.10	89.94	79.64		
		변화량		−9.94	−0.28	−7.45				변화량		−9.23	0.84	−9.33		
		ANCOVA	LS mean	−8.555		−5.853		0.0637		ANCOVA	LS mean	−8.337		−8.431		0.9453
			Difference [95%CI]	−2.703 [−5.56, 0.16]							Difference [95%CI]	0.094 [−2.62, 2.81]				
		ANCOVA	LS mean	−10.177	−0.523		<0.0001			ANCOVA	LS mean	−9.807	0.124		<0.0001	
			Difference [95%CI]	−9.654 [−12.88, −6.43]							Difference [95%CI]	−9.931 [−13.22, −6.64]				
혈압 정상화	4주								8주			34.62% (18/52)	11.54% (6/52)	42.86% (21/49)	0.0052	0.3952
혈압 반응률	4주								8주			59.62% (31/52)	11.54% (6/52)	57.14% (28/49)	<0.0001	0.8011

- 하위분석 결과: 혈압 및 지질파라미터에 대해 인구통계학적 요인에 따른 하위군 분석결과, TG 및 HDL-C 변화율 및 변화량을 제외한 평가항목에서 통계적 유의성을 보였음. 전체 임상결과와 동일하게 통계적인 유의성을 일관되게 보여주지는 않았으나, 전반적인 경향성은 유사했음

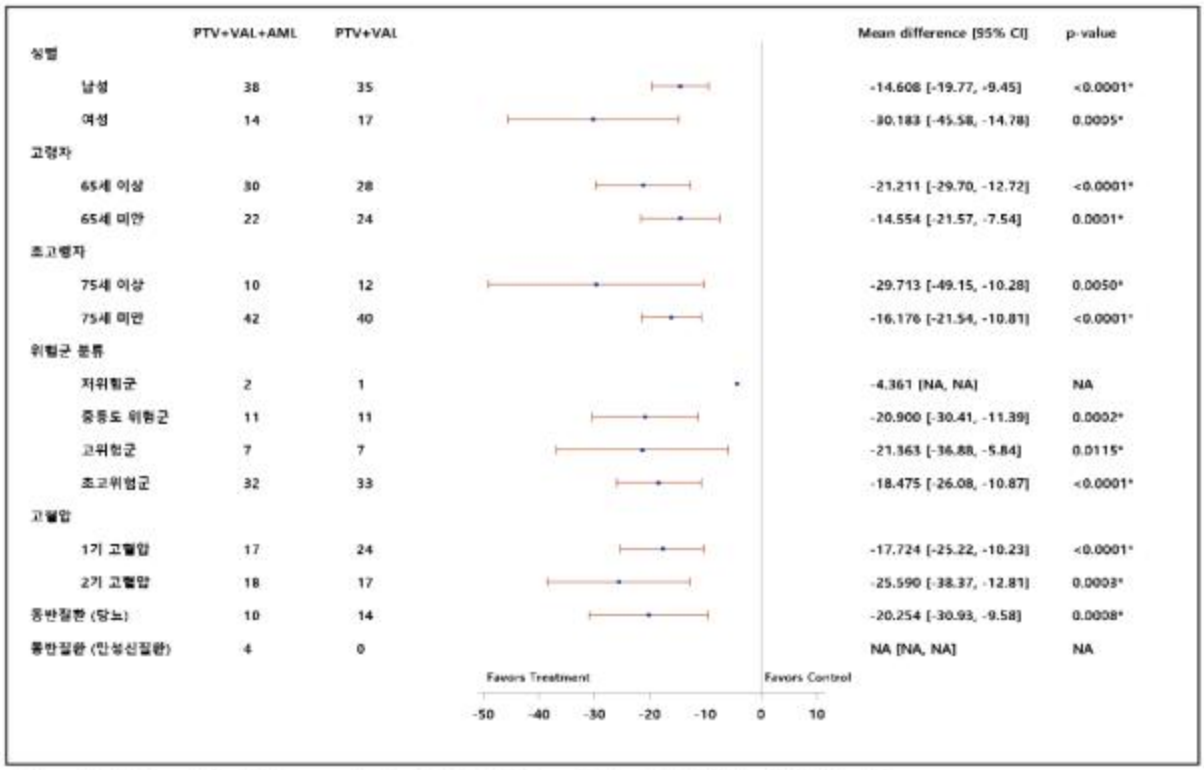


Figure 11.2.10 Forest Plot of Subgroup Analyses for 8주 시점의 msSBP (mmHg) 변화량 – Full Analysis Set

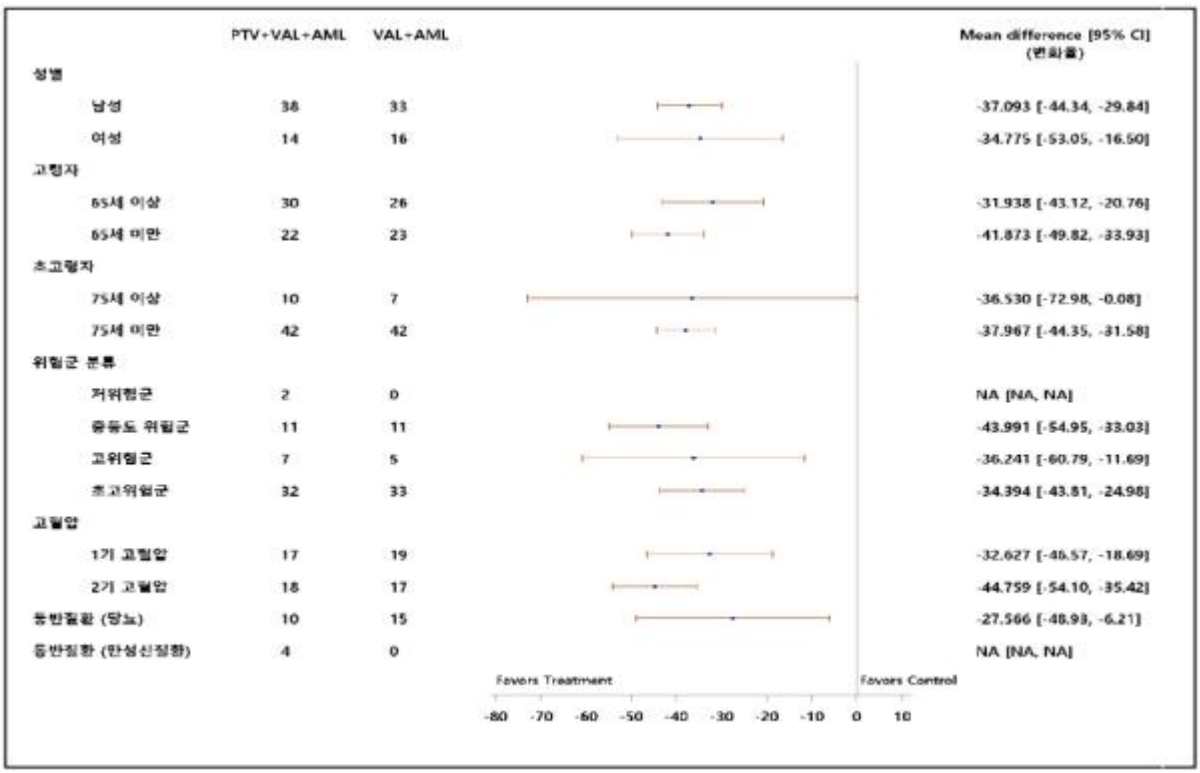


Figure 11.2.12 Forest Plot of Subgroup Analyses for 8주 시점의 LDL-C (mg/dL) 수치 변화율 및 변화량 – Full Analysis Set

[안전성 평가결과]

- 이상반응(TEAE) : 임상시험용의약품을 투여한 155명 중 22명에서 28건의 이상사례가 보고되었음. 투여군별로 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴), 대조군1(발사르탄+피타바스타틴), 대조군2(발사르탄+암로디핀)에서 각각 18.52%(10/54명, 12건), 9.62%(5/52명, 6건), 14.29% (7/49명, 10건)에서 이상반응이 보고되었으며, 투여 군간 이상반응 발현율 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.4424). 보고된 이상반응은 모두 경증(22건) 또는 중등증(6건)이었음. 이상반응이 보고된 시험대상자는 대부분 회복됨/해결됨이었으나, 회복/해결되었으나 후유증이 남음(1건), 회복중임/해결중임(1건), 회복되지 않음/해결되지 않음(2건)

  *중등증(6건) Parotid abscess, Coronary artery occlusion, Sudden hearing loss, Intestinal stenosis, Papillary thyroid cancer, Hypertension

  *회복됨/해결됨에 해당하지 않는 이상반응 : Sudden hearing loss(회복/해결되었으나 후유증이 남음), Atrial fibrillation(회복중임/해결중임) Pruritus, Papillary thyroid cancer(회복되지 않음/해결되지 않음)

  - 이상반응으로 인해 투여를 중지한 시험대상자는 1.94%(3/155명, 3건)에서 보고되었음. 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴) 1.85%(1/54명, 1건), 대조군2(발사르탄+암로디핀) 4.08% (2/49명, 2건)이었음

  *시험군 1건(headache), 대조군2 2건(coronary artery occlusion, Blood triglycerides increased)

	PTV+VAL+AML (N=54)		PTV+VAL (N=52)		VAL+AML (N=49)		합계 (N=155)		p-value
	n (%)	[건]	n (%)	[건]	n (%)	[건]	n (%)	[건]	
이상사례(TEAE)	**10 (18.52)**	**[12]**	**5 (9.62)**	**[6]**	**7 (14.29)**	**[10]**	**22 (14.19)**	**[28]**	**0.4424**
중증도									
경증(Mild)	9 (16.67)	[10]	3 (5.77)	[3]	7 (14.29)	[9]			
중등증(Moderate)	2 (3.70)	[2]	2 (3.85)	[3]	1 (2.04)	[1]			
중증(Severe)	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]			
이상사례 결과									
회복됨/해결됨	8 (14.81)	[10]	4 (7.69)	[5]	7 (14.29)	[9]			
회복/해결되었으나 후유증이 남음	1 (1.85)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]			
회복중임/해결중임	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	1 (2.04)	[1]			
회복되지 않음/해결되지 않음	1 (1.85)	[1]	1 (1.92)	[1]	0 (0.00)	[0]			
알 수 없음	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]			
사망	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]			
이상반응 조치									
해당사항 없음	1 (1.85)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (2.04)	[1]			
알 수 없음	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]			
용량변화 없음	8 (14.81)	[10]	5 (9.62)	[6]	7 (14.29)	[7]			
투여 일시중지	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]			
투여중지	1 (1.85)	[1]	0 (0.00)	[0]	2 (4.08)	[2]			
약물이상반응(ADR)	**4 (7.41)**	**[4]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (2.04)**	**[2]**	**5 (3.23)**	**[6]**	**0.1052**
중대한 이상사례(SAE)	**2 (3.70)**	**[2]**	**1 (1.92)**	**[1]**	**1 (2.04)**	**[1]**	**4 (2.58)**	**[4]**	**1.0000**
중대한 약물이상반응(SADR)	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**-**
투여중지의 원인이 된 이상사례	**1 (1.85)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**2 (4.08)**	**[2]**	**3 (1.94)**	**[3]**	**0.3121**

[1]Fisher's exact test

System Organ Class	PTV+VAL+AML (N=54)		PTV+VAL (N=52)		VAL+AML (N=49)	
Preferred Term	n (%)	[건]	n (%)	[건]	n (%)	[건]
이상사례가 발생한 시험대상자	**10 (18.52)**	**[12]**	**5 (9.62)**	**[6]**	**7 (14.29)**	**[10]**
Infections and infestations	**3 (5.56)**	**[4]**	**2 (3.85)**	**[2]**	**2 (4.08)**	**[2]**
COVID-19	3 (5.56)	[3]	1 (1.92)	[1]	2 (4.08)	[2]
Nasopharyngitis	1 (1.85)	[1]	-	-	-	-

System Organ Class Preferred Term	PTV+VAL+AML (N=54) n (%)	[건]	PTV+VAL (N=52) n (%)	[건]	VAL+AML (N=49) n (%)	[건]
Parotid abscess 귀밑샘(이하선) 농양	-	-	1 (1.92)	[1]	-	-
General disorders and administration site conditions	**2 (3.70)**	**[2]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (2.04)**	**[1]**
Chest pain	-	-	-	-	1 (2.04)	[1]
* Generalised oedema	1 (1.85)	[1]	-	-	-	-
Oedema peripheral	1 (1.85)	[1]	-	-	-	-
Investigations	**1 (1.85)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**2 (4.08)**	**[2]**
* Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.85)	[1]	-	-	-	-
* Blood triglycerides increased	-	-	-	-	1 (2.04)	[1]
C-reactive protein increased	-	-	-	-	1 (2.04)	[1]
Nervous system disorders	**2 (3.70)**	**[2]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (2.04)**	**[1]**
* Headache	2 (3.70)	[2]	-	-	-	-
* Paraesthesia 감각이상	-	-	-	-	1 (2.04)	[1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1 (1.85)**	**[1]**	**1 (1.92)**	**[1]**	**1 (2.04)**	**[1]**
Dermatitis allergic	-	-	-	-	1 (2.04)	[1]
Pruritus	1 (1.85)	[1]	-	-	-	-
Rash	-	-	1 (1.92)	[1]	-	-
Cardiac disorders	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**2 (4.08)**	**[2]**
Atrial fibrillation	-	-	-	-	1 (2.04)	[1]
Coronary artery occlusion	-	-	-	-	1 (2.04)	[1]
Ear and labyrinth disorders	**1 (1.85)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**
Sudden hearing loss	1 (1.85)	[1]	-	-	-	-
Gastrointestinal disorders	**1 (1.85)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**
Intestinal stenosis	1 (1.85)	[1]	-	-	-	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (1.92)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**
Myalgia	-	-	1 (1.92)	[1]	-	-
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (1.92)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**
Papillary thyroid cancer	-	-	1 (1.92)	[1]	-	-
Psychiatric disorders	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (2.04)**	**[1]**
Insomnia	-	-	-	-	1 (2.04)	[1]
Vascular disorders	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (1.92)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**
Hypertension	-	-	1 (1.92)	[1]	-	-

MedDRA Ver. 25.0

• (이상반응 추적관찰결과) 회복됨/해결됨 미해당 이상사례(3건)의 추적사항

Subject No	AE명	결과	Site 근거문서 내 추적관찰 사항 기재내용
S0402	Atrial fibrillation	회복중임 /해결중임	임상시험 종료 이후 주기적 진료 예정으로 본 임상시험에서의 추적 활동은 불필요하여 종료함
S1320	Itching both hands	회복되지 않음 /해결되지않음	컨디션 저하로 발생한 증상으로 관련성 적은 것으로 판단됨, 해당 AE에 대해 대상자가 연구관련 추적관찰 거부로, 본 임상시험에서의 추적 활동은 종료하였으며, 필요시 Local 진료 권유함
S1805	Thyroid papillary carcinoma	회복되지 않음 /해결되지않음	Thyroid cancer는 타과에서 지속적으로 추적 예정으로 본 임상시험에서의 추적활동은 종료함

• 약물이상반응 : 155명 중 5명(3.23%)에서 6건이 투여군별로 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴), 대조군1(발사르탄+피타바스타틴), 대조군2(발사르탄+암로디핀)에서 각각 7.41%(4/54명, 4건), 0%(0/52명, 0건), 2.04%(1/49명, 2건)에서 약물이상반응이 보고되었으며, 투여 군간 약물이상반응 발현율 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.1052). 보고된 약물이상반응은 시험군에서 headache 3.70%(2/54명, 2건), Blood CPK increased 1.85%(1/54명, 1건), Generalised oedema 1.85%(1/54명, 1건)이 보고되었으며, 대조군2(발사르탄+암로디핀)에서

Paraesthesia, Blood TG increased가 각각 2.04%(1/49명, 1건)로 보고되었음

표. 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 약물이상반응(ADR) 발생률 – Safety Set

System Organ Class Preferred Term	PTV+VAL+AML (N=54) n (%)	[건]	PTV+VAL (N=52) n (%)	[건]	VAL+AML (N=49) n (%)	[건]
약물이상반응이 발생한 시험대상자	**4 (7.41)**	**[4]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (2.04)**	**[2]**
Nervous system disorders	**2 (3.70)**	**[2]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (2.04)**	**[1]**
Headache	2 (3.70)	[2]	–	–	–	–
Paraesthesia	–	–	–	–	1 (2.04)	[1]
Investigations	**1 (1.85)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (2.04)**	**[1]**
Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.85)	[1]	–	–	–	–
Blood triglycerides increased	–	–	–	–	1 (2.04)	[1]
General disorders and administration site conditions	**1 (1.85)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**
Generalised oedema	1 (1.85)	[1]	–	–	–	–

약물이상반응(ADR): 임상시험용 의약품과의 인과관계가 '관련성이 명백함', '관련성이 많음', '관련성이 의심됨', '평가 불가능'인 경우'

- 약물이상반응으로 분류되지 않은 사유

Subject No	IP 투여 시작일/ 이상반응 발현일/소실일	AE EDC 수집명 /PT term	IP 인과관계	Site 근거문서 내 시험자의 판단근거 기재내용
S0402	2021-11-24/ 2021-11-25/	Atrial fibrillation 악화 /Artrial fibrillation	관련성이 적음 (Unlikely related)	임상시험 참여 Artrial fibrillation 병력이 있었으며, IP 투여 여부와 시간적으로 관련성 적은 것으로 확인함. *IP 투여(2021.11.24.~2022.01.19.) 이상반응 발생일(2021.11.25., IP 1회 복용후 발생)
S0708	2022-03-07/ 2022-04-10/ 2022-04-21	Sudden hearing loss /Sudden hearing loss	관련성이 없음 (Not related)	참여 7년 전 왼쪽 귀 경도의 돌발성 난청 진단받은 후 약물 치료 후 호전되었던 이력 있었던 대상자로, 본 임상시험 참여 이전에도 해당 병력이 있었던 것으로 확인됨에 따라 임상시험에 사용 중인 약물과 발생한 청력 손실은 IP와의 인과관계는 없음으로 판단함
S0714	2022-02-16/ 2022-02-17/ 2022-04-20	foot edema /Oedema peripheral	관련성이 없음 (Not related)	양쪽 무릎 수술 과거력 있었음 -> 이걸로 인한 부종 및 불편감 느낌 -> 컨디션 저하로 인한 일시적인 증상으로 판단됨
S0816	2022-01-25/ 2022-01-30/ 2022-01-30	고혈압악화 /Hypertension	관련성이 적음 (Unlikely related)	통증으로 인한 일시적 Hypertension으로 IP와는 관련성이 적다고 판단함 *Lt. parotid mass(이하선 종괴) 있었던 곳에 통증 느껴 응급실 방문. 방문당시 응급실에서 혈압이 높게 측정됨
S1101	2021-12-15/ 2022-01-02/ 2022-01-14	Skin rash(neck,right) /rash	관련성이 적음 (Unlikely related)	임상시험용 의약품의 중단 여부와 관계없이 호전되어 관련성 적음으로 판단함. *IP 투여(2021.12.15.~2022-02-08) 이상반응(2022.01.02.~2022.01.14.(소실)) IP 투여 후 즉각적으로 AE가 발생되지 않았고, Dermotasone을 2022-01-12~2022-01-14까지 AE 치료를 위해 복약 및 IP투여 중 AE가 소실되어, 관련성 적음으로 확인함
S1320	2022-02-15/ 2022-03-16/	Itching both hands /Pruritus	관련성이 적음 (Unlikely related)	컨디션 저하로 발생한 증상으로 관련성 적은 것으로 판단됨, 해당 AE에 대해 대상자가 연구관련 추적관찰 거부로, 본 임상시험에서의 추적 활동은 종료하였으며, 필요시 Local 진료 권유함
S1323	2022-02-25/ 2022-04-02/ 2022-04-04	Common cold /Nasopharyngitis	관련성이 없음 (Not related)	컨디션 저하로 인한 일시적인 증상으로, IP 투여와 관계없이 발생 후 2일 뒤 소실되어 관련성 없는 것으로 판단됨.
S1527	2021-12-13/ 2022-01-11/ 2022-01-18	Chest pain /Chest pain	관련성이 적음 (Unlikely related)	IP 투여 중지와 관련없이 소실되었고, 동반질환(Unstable angina)과의 관련성도 있을 수 있어, IP와의 관련성을 관련성 적음으로 판단한 사항 확인됨. *IP 투여(2021.12.13.~2022.01.19.) 이상반응(2022.01.11.~2.22.01.18.(소실) IP 투여후 즉각적으로 AE가 발생하지 않았고, 증상은 경증으로 다른 처치가 없었으며, IP 투여 중 해당 AE가 소실되어 관련성

Subject No	IP 투여 시작일/ 이상반응 발현일/소실일	AE EDC 수집명 /PT term	IP 인과관계	Site 근거문서 내 시험자의 판단근거 기재내용
				적음으로 확인함
S2003	2021-12-20/ 2021-12-20/ 2021-12-22	Myalgia /Myalgia	관련성이 없음 (Not related)	코로나 부스터샷으로 인한 AE로 확인됨
S2005	2022-01-10/ 2022-01-24/ 2022-02-06	Insomnia /Insomnia	관련성이 없음 (Not related)	IP 투여 여부와 시간적으로 관련성이 없는 것으로 판단됨

- 중대한 이상사례 : 155명 중 4명(2.58%)에서 4건이 발생하였음. 투여군별로 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴), 대조군1(발사르탄+피타바스타틴), 대조군2(발사르탄+암로디핀)에서 각각 3.70%(2/54명, 2건), 1.92%(1/52명, 1건), 2.04%(1/49명, 1건)에서 이상반응이 보고되었고, 투여 군간 약물이상반응 발현율 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=1.0000).

	PTV+VAL+AML (N=54)		PTV+VAL (N=52)		VAL+AML (N=49)		합계 (N=155)	
	n (%)	[건]	n (%)	[건]	n (%)	[건]	n (%)	[건]
중대한 이상사례(SAE)	**2 (3.70)**	**[2]**	**1 (1.92)**	**[1]**	**1 (2.04)**	**[1]**	**4 (2.58)**	**[4]**
사망한 경우	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
생명에 대한 위험이 발생한 경우	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
입원할 필요가 있거나 입원기간을 연장할 필요가 있는 경우	2 (3.70)	[2]	0 (0.00)	[0]	1 (2.04)	[1]	3 (1.94)	[3]
영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
기타 의학적으로 중요한 상황인 경우	0 (0.00)	[0]	1 (1.92)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (0.65)	[1]
중대한 약물이상반응(SADR)	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**

System Organ Class	PTV+VAL+AML (N=54)		PTV+VAL (N=52)		VAL+AML (N=49)	
Preferred Term	n (%)	[건]	n (%)	[건]	n (%)	[건]
중대한 이상사례가 발생한 시험대상자	**2 (3.70)**	**[2]**	**1 (1.92)**	**[1]**	**1 (2.04)**	**[1]**
Cardiac disorders	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (2.04)**	**[1]**
Coronary artery occlusion	-	-	-	-	1 (2.04)	[1]
Ear and labyrinth disorders	**1 (1.85)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**
Sudden hearing loss	1 (1.85)	[1]	-	-]	-	-
Gastrointestinal disorders	**1 (1.85)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**	**0 (0.00)**	**[0]**
Intestinal stenosis	1 (1.85)	[1]	-	-	-	-
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0 (0.00)**	**[0]**	**1 (1.92)**	**[1]**	**0 (0.00)**	**[0]**
Papillary thyroid cancer	-	-	1 (1.92)	[1]	-	-

투여군	환자번호	연령/ 성별	IP 시작일/ 이상사례 발현일/ 소실일	System Organ Class/ Preferred Term/ 이상사례명	SAE [3]	결과	중증도	IP와의 인과관계	IP와 관련된 조치	AE에 대한 치료
VAL+AML	S1527 R1-020	74/M	2021-12-13/ 2022-01-19/ 2022-01-20	Coronary artery occlusion/ Coronary artery obstructive disease, 3 vessel	3	회복됨/해결됨 (recovered/resolved)	중등증	관련성이 적음 (Unlikely related)	투여중지 (drug withdrawn)	기타 (others)
PTV+VAL	S1805 R1-034	40/F	2021-12-27/ 2022-01-24/	Papillary thyroid cancer/ Thyroid papillary carcinoma	6	회복되지 않음/해결되지 않음 (not recovered /not resolved)	중등증	관련성이 없음 (Not related)	용량변화 없음 (dose no changed)	없음 (not done)
PTV+VAL+AML	S1333 R2-019	74/F	2022-08-02/ 2022-10-19/ 2022-10-26	Intestinal stenosis/ enterostenosis	3	회복됨/해결됨 (recovered/resolved)	중등증	관련성이 없음 (Not related)	용량변화 없음 (dose no changed)	없음 (not done)

투여군	환자번호	연령/성별	IP 시작일/이상사례 발현일/소실일	System Organ Class/ Preferred Term/ 이상사례명	SAE [3]	결과	중증도	IP와의 인과관계	IP와 관련된 조치	AE에 대한 치료
PTV+VAL+AML	S0708 R3-010	49/M	2022-03-07/ 2022-04-10/ 2022-04-21	Sudden hearing loss	3	회복/해결되었으나 후유증이 남음 (recovered/resolved with sequela)	중등증	관련성이 없음 (Not related)	용량변화 없음 (dose no changed)	약물투여 (medication)

[3]1=사망한 경우, 2=생명에 대한 위험이 발생한 경우, **3=입원할 필요가 있거나 입원기간을 연장할 필요가 있는 경우,** 4=영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우, 5=태아의 기형 또는 이상이 발생한 경우, **6=기타 의학적으로 중요한 상황인 경우**

	중대한 이상사례 상세내역
Sudden hearing loss	**Screening No.: S0708 투여군: PTV+VAL+AML군** **이상사례명: Sudden hearing loss (투여후 35일) 인과관계: 관련성이 없음** S0708 시험대상자는 1972년생 남성으로 2022년 03월 07일에 PTV+VAL+AML군에 무작위배정되어 JW0101 4 mg과 C2101 10/160 mg을 투여받았다. 2022년 04월 10일에 이명과 청력 저하 증상을 느껴 2022년 04월 15일 타병원 이비인후과에 내원하여 진료를 받았다. 동일일부터 입원하여 약물 치료(타나민 정 80 mg (은행엽엑스), 1 tablet, bid)를 시작하였고, 입원 시 진행한 청력검사에서 왼쪽 귀 70 dB 고도 난청으로 진단받았다. 입원 기간 동안 스테로이드 치료, 고막주사, 성상신경차단술을 받았고 2022년 04월 21일에 후유증이 남았지만 증상 호전되어 퇴원하였다. 해당 이상사례는 중등증이었고, 본 임상시험 참여 7년 전 왼쪽 귀 경도의 돌발성 난청 진단받은 후 약물 치료로 호전된 병력을 고려하여 임상시험용 의약품과의 인과관계는 관련성이 없다고 평가되었다.
Intestinal stenosis	**Screening No.: S1333 투여군: PTV+VAL+AML군** **이상사례명: Intestinal stenosis (투여후 79일) 인과관계: 관련성이 없음** S1333 시험대상자는 1948년생 여성으로 2022년 08월 02일에 PTV+VAL+AML군에 무작위배정되어 JW0101 4 mg과 C2101 10/160 mg을 투여받았다. 2022년 10월 19일 복부 통증(abdominal pain)으로 인근 병원에 내원하여 장협착(enterostenosis)으로 진단받았다. 동일일부터 입원하여 수액 치료를 받았고 2022년 10월 26일에 퇴원하였다. 입원 기간 동안 수액 외 추가 치료는 없었던 것으로 시험자 문진을 통해 확인되었다. 해당 이상사례는 중등증이었고, 시험대상자가 지속적으로 임상시험용 의약품을 투여하는 중 복부 통증 증상이 자연적으로 회복 완료되었으므로, 임상시험용 의약품과의 인과관계는 관련성이 없다고 평가되었다.
Coronary artery occlusion	**Screening No.: S1527 투여군: VAL+AML군** **이상사례명: Coronary artery occlusion (투여후 38일) 인과관계: 관련성이 없음** S1527시험대상자는 1947년생 남성으로 2021년 12월 13일에 VAL+AML군에 무작위배정되어 C2101 10/160 mg을 투여받았다. 2022년 01월 19일에 가슴 통증(chest pain)이 발생하여 분당차병원 응급실에 내원하였으나 증상이 호전되지 않아 입원하였다. 2022년 01월 19일부터 약물 치료(명문 니트로글리세린 설하정(nitroglycerin) 0.6 mg, bid, SC: 2022년 01월 19일, 이소켓(isosorbide dinitrate) 0.1% 주사 5 mL, IV: 2022년 01월 19~20일)를 받았고, 2022년 01월 20일에 관상동맥조영술(coronary angiography)을 통해 관상의 편심성 협착(eccentric tubular stenosis)으로 확인되어 스텐트를 삽입 시술을 받았다. 스텐트 삽입 후 가슴 통증이 소실되어 추적관찰 후 동일일에 퇴원하였다. 해당 이상사례는 중등증이었고 과거병력인 불안정협심증(unstable angina)과 시험대상자가 고령자인 점을 고려하여 임상시험용 의약품과의 인과관계는 관련성이 없다고 평가되었다.
Papillary thyroid cancer	**Screening No.: S1805 투여군: PTV+VAL군** **이상사례명: Papillary thyroid cancer (투여후 29일) 인과관계: 관련성이 없음** S1805 시험대상자는 1980년생 여성으로 2021년 12월 27일에 PTV+VAL군에 무작위배정되어 JW0101 4 mg과 C2102 160 mg을 투여받았다. 2021년 12월 29일 1차 병원에서 실시한 초음파 검사를 통해 갑상선 모양의 이상 소견이 있었고 2022년 01월 06일 2차 병원에서 조직검사 결과 양성 종양으로 판정받았지만 악성 종양의 의심이 있었다. 2022년 1월 11일 고려대학교 안암병원에서 갑상선 세침흡인검사(thyroid fine needle aspiration) 받은 후 2022년 1월 24일 갑상선 유두암으로 판정받았다. 해당 이상사례는 중등증이었고 임상시험용 의약품이 갑상선 질환과의 상호작용이 없다고 판단하여 임상시험용 의약품과의 인과관계는 관련성이 없다고 평가되었다.

- 혈액학적 검사, 소변 검사: 임상시험용의약품 투여후 임상적으로 유의한 혈액학 검사, 소변 검사 이상은 확인되지 않았음
- 혈액화학적 검사 : 임상시험용의약품 투여후 임상적으로 유의하게 비정상으로 평가된 시험대상자는 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴) 1명(CK), 대조군2(발사르탄+암로디핀) 2명(hs-CRP, TG)이었음
- ALT 또는 AST ≥ULN X 3인 시험대상자의 비율 : 임상시험용 의약품 투여 이후 ALT 또는 AST ≥ULN X

3인 시험대상자는 없었음

- CK ≥ULN X 10인 시험대상자의 비율 : 임상시험용 의약품 투여 이후 CK ≥ULN X 10인 시험대상자는 없었음

• 사전검토 시 보완 사항에 대한 답변서 제출

1) 3상 임상시험에 사용한 모든 임상시험용의약품에 대한 상세 정보(시험성적서 등) 제출

- (보완 사유) 임상시험용의약품 중 피타바스타틴에 대한 시험성적서만 제출됨
- (보완 답변서) 디오반필름코팅정160mg(BWV27), 엑스포지정10/160mg(BXD84) 시험성적서 제출

2) Visit window 위반 대상자의 방문(예정)일, 결측자료 처리 결과 및 분석군 포함여부 및 분석군 포함 사유 등 근거자료

- (보완 사유) Visit window 위반 대상자의 자료 처리 방법에 대한 상세 자료를 제출하였으나, 제출자료 중 violation list와 visit window 자료의 불일치 사례(5건)가 있어 불일치 사유 및 근거 확인 필요함
- (보완 답변서) R1-023, R1-034, R1-086, R1-043, R4-003 대상자: Visit 5 방문(EOS) 전 중도탈락된 대상자이며, FAS군에는 포함되나, PPS군에는 포함되지 않은 대상자임. 해당 대상자들은 중도탈락 확인 후 중도 탈락방문으로 Visit 5 방문을 진행했으나, 무작위배정(Visit 3) 기준 정규 Visit 5 방문의 Visit window의 단순 시스템적 계산으로 인해 Visit window 위반으로 Violation List 문서의 코멘트 내 기재되었고, 실제로는 Visit window 고려 사항이 아니었기 때문에 임상시험계획서 위반 목록으로 작성되지 않았음

Random No. (Screening No.)	Visit window 관련 확인 사항
R1-023 (S0704)	**중도탈락 사유: 2022-01-12 V4 방문시 msSBP 231, msDBP 125.7 확인되어 중도탈락 9번에 해당하여, 중도탈락처리됨.** - Comment로 적힌 Visit window는 V3(2021-12-05) 기준V5(EOS) Visit window(2022-02-02~2022-02-16)이며, 중도탈락 기준 확인 후 즉시 탈락 처리 및 중도탈락 방문으로 전환하여, 단순 계산상의 Visit window 위반으로 시스템적 계산으로 위반 처리된 사항으로 확인함.
R1-034 (S1805)	**중도탈락 사유: 동의철회** - V3(2021-12-27) 기준 V5(EOS) Visit window(2022-02-14~2022-02-28)이나 동의철회 확인 후 중도탈락방문을 가장 빠른 방문일 2022-02-11 시행하여, 실제로 Visit window는 아니나, 시스템적 계산으로 위반 처리된 사항으로 확인함
R1-086 (S1331)	**중도탈락 사유: 동의철회** - V3(2022-07-05) 기준 V5(EOS) Visit window(2022-09-12~2022-09-26)이나 동의철회 확인 후 중도탈락방문을 가장 빠른 방문일 2022-08-26 시행하여, 실제로 Visit window는 아니나, 시스템적 계산으로 위반 처리된 사항으로 확인함
R1-043 (S1405)	**중도탈락 사유: 대상자가 본 연구 IP 복용 후 계속적으로 투통(Headache) 호소하여 IP 투여 중지함. 2) 이상반응으로 인하여 시험지속이 곤란한 경우에 해당되어 중도 탈락함.** - V3(2022-01-18) 기준 V5(EOS) Visit window(2022-03-08~2022-03-22)이나 중도탈락 확인 후 중도탈락방문을 가장 빠른 방문일 2022-02-22 시행하여, 실제로 Visit window는 아니나, 시스템적 계산으로 위반 처리된 사항으로 확인함
R4-003 (S2109)	**중도탈락 사유: 무작위배정 선정기준 3.1 부적합을 확인함(msSBP 129.3)** - V3(2022-05-24) 기준 V5(EOS) Visit window(2022-07-12~2022-07-26)이나 중도탈락 확인 후 중도탈락방문을 가장 빠른 방문일 2022-06-21 시행하여, 실제로 Visit window는 아니나, 시스템적 계산으로 위반 처리된 사항으로 확인함

3) 탐색적 분석 결과(TG 분석결과 등 재분석자료)에 따라 고혈압 치료제가 이상지질혈증 치료효과에 간섭을 나타내어 유효성에 영향을 미치는지 고찰 필요

- (보완 사유) 탐색적 분석 결과 중, 시험군(피타바스타틴/발사르탄/암로디핀)과 대조군1(피타바스탄/발사르탄)의 기저치 대비 8주 시점의 TG 변화률이 통계적으로 유의한 차이를 보였음(시험군 -17.367%, 대조군1 -4.160%, 군간 차이 -13.207%[-25.92, -0.60] p=0.0403). 고혈압 치료제가 이상지질혈증 치료효과에 미치는 영향에 대해 추가 고찰 필요

- (보완 답변서)

: 본 임상시험의 탐색적 분석에서 관찰된 TG 변화율 차이는 성별, 기저질환, 생활습관, TG 지표의 변동성 등 다양한 교란 요인에 기인한 복합적 작용에 따른 결과로 해석할 수 있으며, amlodipine이 이상지질혈증 치료효과에 의미있는 간섭을 나타냈다고 판단할 근거는 부족한 것으로 사료됨

(1) 하위군 분석 결과

: TG 수치에 영향을 미칠 수 있는 요인을 확인하고자 baseline 정보를 토대로 개별 하위군 분석을 수행한 결과, 여성, 비흡연, 심혈관질환 고위험군, 비당뇨, baseline TG 200 mg/dL 미만 환자군에서만 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 TG 수치 변화율에 대해 군간 차이가 관찰됨

(2) 주요 요인에 대한 문헌 고찰

: TG 수치에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인(성별, 생활습관, 기저질환 등)이 이미 보고되어 있으며, 특정 하위군에서 제한적으로 관찰된 TG 변화율 차이 역시 이러한 요인 및 TG 지표의 변동성에 기인한 것으로 해석됨

(3) 공변량 보정 후 재분석 결과

: 성별, 흡연력, 심혈관질환 위험군, 당뇨병 유무, baseline TG를 공변량으로 보정하여 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 TG 수치 변화율을 재분석한 결과, 탐색적 분석에서 관찰된 군 간 차이는 소실되었음. 이는 주요 요인들의 영향을 통제한 상태에서는 amlodipine의 독립적인 영향이 확인되지 않았음을 시사하고, 탐색적 분석에서 관찰된 TG 변화율 차이는 성별, 기저질환, 생활습관, TG 지표의 변동성 등 여러 교란 요인의 복합적 영향에 기인한 결과로 해석할 수 있음

(4) 기타 지질인자 평가변수에 대한 탐색적 분석 결과

: 8주 시점의 TG 수치 변화율을 제외하고, 다른 지질인자 평가변수 전반에서는 군 간 차이가 관찰되지 않았음. 따라서 amlodine이 이상지질혈증 치료효과에 간섭을 나타낸다고 판단할 수 있는 일관된 근거는 확인되지 않았음

(5) Amlodpine에 대한 문헌 고찰

: Amlodipine이 이상지질혈증 치료효과에 유의한 간섭을 나타낸다고 판단할 만한 일관된 근거는 보고되지 않았음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 본태성 고혈압 및 이상지질혈증을 동반한 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험 결과, 주분석군(FAS)에서 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴), 대조군1(피타바스타틴+발사르탄)의 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량 msSBP(LS Mean (SE))은 각각 -22.060 (2.7739) mmHg, -3.358 (2.8850) mmHg로, msSBP 변화량에 대해 시험군이 대조군1 대비 우월하였음(LS difference -18.702 (2.8215) [95% CI -24.30, -13.10], p<0.0001). 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴)과 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 변화율(LS Mean (SE))은 각각 -38.254 (3.6667)%, -1.320 (4.1302)%로, LDL-C 변화율에 대해 시험군이 대조군2에 비해 우월하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 본태성 고혈압 및 이상지질혈증을 동반한 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험 결과, 시험군(발사르탄+암로디핀+피타바스타틴), 대조군1(피타바스타틴+발사르탄), 대조군2(발사르탄+암로디핀)의 이상반응, 약물이상반응 및 중대한 이상반응 발현율은 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 시험군에서 보고된 대부분의 이상반응은 기허가된 단일제제의 이상반응 발현 경향성과 유사하였고, 기타 특이적인 이상반응은 보고되지 않았음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목은 본태성 고혈압 및 이상지질혈증 동시치료 목적의 복합제로서 발사르탄, 암로디핀및 피타바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목임. 발사르탄/암로디핀 및 피타바스타틴 병용투여와 3성분 복합제의 생물학적 동등성 디자인의 비교약동학 임상시험을 실시한 결과, 일차 약동학 평가변수인 혈장 발사르탄, 암로디핀, 피타바스타틴의 Cmax, AUC에 대하여 생물학적 동등성을 입증하였고, 동일 조성 복합제의 저함량 복합제(2/160/5mg)에 대한 자료로 생물학적 동등성을 입증한 품목(2/160/10mg)과의 비교용출 자료를 제출하였고 동등하였음
- 건강한 자원자를 대상으로 한 약동학적 상호작용 시험에서 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg 단독투여 또는 발사르탄/피타바스타틴 160/4mg 및 암로디핀 10mg 7일 병용투여시, 항정상태에서 암로디핀에 의해 혈장 발사르탄의 노출이 다소 증가하나(Camx 1.24배(95%CI 1.0405- 1.4857), AUC 1.1771배(95% CI 1.0227-1.3547)), 발사르탄/피타바스타틴 복합제 최초 개발시 약동학적 상호작용 시험에서 병용투여와 발사르탄 단독투여군 간 유의한 상호작용이 나타나지 않아 발사르탄의 노출 증가는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단됨
- 고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험결과 발사르탄/암로디핀과 피타바스타틴의 3성분 병용투여군이 LDL-C 변화율에서 발사르탄/암로디핀 단독 투여군에 비하여 우월하였고, msSBP 변화량에서 발사르탄/피타바스타틴 투여군에 비하여 우월하였음. 추가적으로 발사르탄/암로디핀과 피타바스타틴의 3성분 병용투여군에서의 sitSBP 변화량은 발사르탄/암로디핀 단독 투여군과 임상적으로 유의한 차이가 없었으며, 3성분 병용 투여군에서의 LDL-C 변화율은 발사르탄/피타바스타틴 투여군과 유사하였음
- 허가사항은 타 3제 복합제와 유사하게 작성하였으나, 최신 허가사항이 미반영되어 일부 시정함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 리바로하이정 vs 리바로정(피타바스타틴칼슘수화물) vs 엑스포지정(암로디핀베실산염/발사르탄)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제이더블유중외제약(주)	**허가일**	2025-09-30
제품명	리바로하이정2/80/5밀리그램 리바로하이정4/80/5밀리그램 리바로하이정4/160/5밀리그램 리바로하이정4/160/10밀리그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V4.0
주성분 및 함량	(2/160/10mg) 1정(약 412.0mg 중) 피타바스타틴 2mg, 발사르탄 160.0mg, 암로디핀 10mg (2/160/5mg) 1정(약 412.0mg 중) 피타바스타틴칼슘 2mg, 발사르탄 160.0mg, 암로디핀 5mg		
효능·효과	이 약은 암로디핀/발사르탄 복합제와 피타바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ▷ 암로디핀/발사르탄 복합제 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 ▷ 피타바스타틴 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형, Fredrickson type lla) 및 혼합형 이상지질혈증 환자(Fredrickson type llb)의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 횡문근 융해, 근병증(크레아	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)

틴 인산 활성 효소 증가) • 저혈압(혈압 감소, 두통, 어지러움, 실신) • 부종	시판후조사(관찰연구)	
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 혈관 부종 • 면역-매개 괴사성 근병증 • 간 독성 • 중증 근육 무력증 • 혈소판 감소증/혈소판 수 감소 • 간질성 폐질환	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(관찰연구)	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
• 고령자에서의 사용 • 장기 사용 • 간장애 환자 • 신장애 환자	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(관찰연구)	첨부문서(안)
• 소아에서의 사용 • 임부 및 수유부에서의 사용	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)

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