

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2025-08-01	접수번호	20250140429
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	경동제약(주)		
제품명	페노로반정2/145밀리그램(피타바스타틴칼슘, 페노피브레이트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	피타바스타틴칼슘(94-1-ND), 페노피브레이트(20190222-209-J-91(1))		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	(필름코팅정) 1정(801.0밀리그램) 중 피타바스타틴칼슘 2밀리그램, 페노피브레이트 145밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025-12-08	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	해당 없음		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서	순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 약효동등성과	심사담당자	(안유) 이동한 심사원, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 이나영 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장 (동등성) 김숙진 주무관, 윤나영 연구관, 도원임 과장
GMP* 평가부서	해당 없음	GMP 담당자	해당 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 피타바스타틴 2mg 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합 형이상지질혈증의 치료

○ 용법·용량

이 약을 투여하기 전에 크레아틴키나아제(CK) 수치를 측정해야 한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약 투여 후 처음 12개월간은 3개월마다 CK 수치의 정기적인 모니터링을 실시할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 스타틴 용량을 증량하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 또한 이러한 경우에는 CK 수치를 측정해야 하며 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상의 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지를 고려하여 결정해야 한다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다.

이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(AST, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월 마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST 또는 SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월 마다 크레아티닌 청소율을 측정하여 체계적으로 평가할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

조절되지 않는 제2형 당뇨병환자, 갑상선기능저하증, 신증후군, 이상단백혈증, 폐쇄성간질환, 알코올 중독 등과 같은 고지혈증의 이차적 요인을 이 약 투여 전에 적절히 치료해야 한다. 환자는 치료를 시작하기 전에 표준콜레스테롤 저하식을 해야하며 치료 중에도 이를 지속하여야 한다.

권장용량으로서 1일 1회 1정을 식사와 무관하게 복용한다.

치료에 대한 반응으로 혈청 지질수치(총 콜레스테롤(TC), LDL-C, 트리글리세라이드(TG))를 관찰해야 한다.

이 약은 기존 단일제 병용투여와 비교시 생물학적동등성이 확립되지 않았으므로 피타바스타틴과 페노피브레이트를 병용투여 하는 환자에서 이 약으로 전환하지 않는다.

신장장애 환자: 이 약은 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73m² 미만인 중등증 내지 중증의 신장장애 환

자에게는 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 피브레이트계 및 스타틴계 약물과 같은 지질저하제 복용 시, 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해증과 같은 드문 경우를 포함하여 근골격계 독성이 보고되었다. 스타틴계 및 피브레이트계 약물에 의한 근육병증의 위험은 각 주성분의 용량 및 피브레이트계 약물의 특성과 관련이 있다. 횡문근융해증은 골격근의 급성의 치명적인 상태로 치료기간 동안 언제든지 나타날 수 있고 다량의 근육이 파괴됨으로써 알 수 있는데, 이는 미오글로빈뇨증을 초래하는 CK 수치가 보통 정상상한치의 30 또는 40배 증가하는 것과 관련이 있다. 또한 이러한 근육독성의 위험성은 피브레이트계 약물 및 스타틴계 약물을 함께 복용하였을 때 증가한다. 따라서 이 약 치료 시작 전에 유의성과 더불어 치료적 위험성을 면밀히 평가해야 하며 근육 독성과 관련된 어떠한 증상이라도 나타날 경우에 환자를 모니터링 해야 한다. 통증, 압통, 근육 약화, 또는 근경련과 같이 설명할 수 없는 근육 징후를 나타내는 모든 환자에서 반드시 근병증을 고려해야 하며 이러한 경우에 CK 수치를 반드시 측정해야 한다. 횡문근융해증에 취약한 환자들에 대해서는 주의를 기울여야 한다. 아래와 같은 인자를 가진 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 CK 수치를 측정하여야 한다.

- 65세 이상의 고령자
- 여성
- 신장애
- 조절되지 않는 갑상선기능저하증
- 저알부민혈증
- 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 스타틴계 또는 피브레이트계 약물로 인한 근육독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 중독

2) 이 약을 다른 피브레이트, 스타틴, 니아신 또는 다른 특정 제제(6. 상호작용 참고)와 함께 병용하는 경우, 근육독성 위험이 증가할 수 있다. 니아신(니코틴산) 또는 니아신을 함유하는 의약품의 지질조절 용량($\geq 1\text{g/일}$)과 이 약의 병용요법을 고려하는 경우, 잠재적인 유의성 및 위험성을 주의 깊게 평가해야한다. 특히 치료 초기 수개월간 그리고 용량 증량 시 환자 들의 근육통증, 압통 또는 근력 약화의 징후와 증상을 면밀히 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
- 2) 피브레이트계 또는 케토프로펜으로 치료를 받는 동안 광알레르기 또는 광독성반응을 경험한 환자
- 3) 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 아미노전이효소 수치의 지속적 상승이 있는 환자
- 4) 담낭질환이 있는 환자
- 5) 중증의 고트리글리세라이드혈증으로 인한 급성 췌장염을 제외한 만성 또는 급성 췌장염 환자
- 6) 중등도 ~ 중증의 신장애 환자 (추정사구체여과율 $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$)

- 7) 피브레이트계, 스타틴계, 사이클로스포린과의 병용투여
- 8) 만 18세 미만의 소아
- 9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
- 10) 담관간경화증 환자
- 11) 근병증 환자, 스타틴 또는 피브레이트계 약물로 횡문근융해증 또는 근병증의 병력이 있는 환자, 이전의 스타틴계열 약물 치료 중 CK 수치가 정상상한치의 5배 이상 증가한 환자
- 12) 간질성폐질환
- 13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.
- 14) 이 약은 백당(sucrose)을 함유하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 수크라제-이소말타아제 결핍증(sucrase-isomaltase insufficiency) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 근육병증/횡문근융해증에 취약한 환자(1. 경고, 5. 일반적 주의 참조)
- 2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 3) 알코올 과다섭취 환자
- 4) 경증의 신장애 환자(추정사구체여과율 60~89mL/min/1.73m²) 또는 그 병력이 있는 환자
- 5) 당뇨병 환자
- 6) 저알부민혈증(신증후군) 환자
- 7) 담석의 병력이 있는 환자
- 8) 혈액응고저지제를 투여중인 환자
- 9) 갑상선기능저하증 환자
- 10) 고령자
- 11) 정맥혈전색전증의 병력이 있는 환자

FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 페노피브레이트 투여군 1.1%; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4%(67명/4895명); p=0.074)가 보고되었다. 정맥혈전증의 발생 위험성의 증가는 증가된 호모시스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 정의되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.

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

4. 이상반응

피타바스타틴칼슘/페노피브레이트에 대한 안전성은 복합형 이상지질혈증 환자 343명을 대상으로 한 피타바스타틴칼슘 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 8주간의 치료기

와 16주의 연장기로 구성되어 있으며, 16주의 연장기 투여는 8주간의 치료기를 완료하고 LDL-C 및 non-HDL-C 수치가 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 216명을 대상으로 실시되었다.

1) 8주간의 치료기 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(1.5%), 상기도감염(1.2%) 이었다. 피타바스타틴칼슘/페노피브레이트과 관련된 이상반응은 ALT 증가 2건, AST 증가 2건, GGT 증가 1건, 간기능검사이상 1건, 위식도 역류질환 1건, 오심 1건, 두통 1건이며 모두 경증으로 나타났다.

<표1> 8주 치료기간 동안 1% 이상 보고된 이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴칼슘 /페노피브레이트 2/160mg 투여군 (N=172)	피타바스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5%)
상기도감염	2	2	4 (1.2%)

2) 16주간 연장연구 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.8%), 어지러움(1.9%), CPK 증가(1.9%), 고혈압(1.9%), 만성위염(1.4%), 미란성위염(1.4%) 이었으며 나머지 이상반응 발생률은 모두 1% 미만이었다.

3) 특정 이상반응

치료기에서 CPK 항목의 경우 피타바스타틴칼슘/페노피브레이트 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타바스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 피타바스타틴칼슘/페노피브레이트 투여군은 평균 4.54±17.93 IU/L만큼, 피타바스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.

4) 고정용량 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보

피타바스타틴칼슘 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생빈도는 피타바스타틴과 페노피브레이트 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

<표2> 피타바스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관	이상반응 (페노피브레이트)	이상반응 (피타바스타틴칼슘)	빈도
혈액 및 림프계 장애	헤모글로빈 감소 백혈구수 감소		드물게
		혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콕스시험 양성화	드물게

		빈혈	매우 드물게
면역계 장애	과민증		드물게
정신 및 신경계 장애	두통		흔하지 않게
	피로 및 어지러움		드물게
		경직감, 졸음, 불면 두통, 두중감, 경직감, 마비, 어지러움	드물게 매우 드물게
혈관계 장애	혈전색전증(폐색전증, 심부정맥혈전증)**		흔하지 않게
호흡기계, 흉부 및 종격동 장애	간질성 폐질환		알 수 없음
위장관계 장애	위장관계 증상(복통, 오심, 구토, 설사, 팽만) 췌장염*		흔하게 흔하지 않게
		구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염	드물게
		구역, 위불쾌감, 설사	매우 드물게
			흔하게
간담도계 장애	트랜스아미나제 증가		흔하게
	담석증		흔하지 않게
	황달, 담석증의 합병증 (담낭염, 담관염, 담석산통 등)		알 수 없음
		빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승	드물게
내분비계 장애		AST 상승, ALT 상승, γ -GT 상승, ALP 상승, LDH 상승	매우 드물게
		알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬 (ACTH) 상승, 코르티솔 상승	드물게
		테스토스테론 저하	매우 드물게
피부 및 피하조직장애	중증 피부 반응(다형 홍반, 스티븐스-존스 증후군, 독성 표피 괴사용해)		알 수 없음
	피부 과민증(발진, 가려움증, 두드러기)		흔하지 않게
	탈모증		드물게
	광과민증		드물게
근골격계 및 결합조직장애	근육장애 (근육통, 근육염, 근경련 및 약화)		흔하지 않게
	신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해증		드물게
		횡문근융해증****	알 수 없음
		근육병증	알 수 없음
		근경련, 미오글로빈 상승 CPK 상승, 근육통, 무력감	드물게 매우 드물게
신장 및 요로계 장애		빈뇨, BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승	드물게
생식기계 및 유방장애	성기능 장애		흔하지 않게
검사	혈중 호모시스테인 수치 증가*** 혈뇨 증가		매우 흔하게 드물게

기타	두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증, 난청, 뇨잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 착색뇨	드물게
	권태감, 항핵항체의 양성화	매우 드물게
	탈모	알 수 없음
과민증	두드러기	드물게
	발진, 가려움증	매우 드물게
	홍반	알 수 없음
	혈관부종	

체장염

* 제 2형 당뇨 환자 9795명을 대상으로 실시한 무작위배정, 위약 대조 임상시험인 FIELD 연구에서 위약군보다 페노피브레이트군에서 체장염 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였다 (0.5% vs 0.8%; P=0.031).

혈전색전증

** FIELD 연구에서 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7%(32/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.1%(53/4895명); p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4% (67명/4895명); p=0.074)가 보고되었다.

혈중 호모시스테인 수치 증가

*** FIELD 연구에서 페노피브레이트를 투여한 환자의 혈중 호모시스테인 수치가 평균 6.5 μmol/L 상승하였고 이는 페노피브레이트 중단 후에 회복되었다.

횡문근융해증

**** 피타바스타틴칼슘을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 횡문근융해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.

다음의 이상반응은 일부 스타틴계 약물에서 보고된 것들이다.

- 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병 ; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증
- 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

피타바스타틴칼슘의 국내 시판 후 조사결과

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

① 피타바스타틴칼슘과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.19%(124명/5,659명, 171건)로, ALT증가 0.76%(43명/5,659명, 43건), 저색소성 빈혈 0.44%(25명/5,659명, 25건), AST증가 0.42%(24명/5,659명, 24건), CPK증가 0.16%(9명/5,659명, 9건), 근육통

0.12%(7명/5,659명, 7건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물유해반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.

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

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

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

④ 시판 후 조사 기간동안 보고된 자발보고에서 횡문근융해증이 1명에서 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 투여 전 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심장병에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려한다.

2) 투여 중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고 3개월 이내에 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.

3) 수술이 계획된 경우에는 며칠 전부터 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 주요한 임상적 또는 수술적 상황이 발생한 경우에도 이 약을 일시적으로 중단해야 한다.

4) 간장애

피타바스타틴 또는 페노피브레이트를 투여받은 일부 환자에서 트랜스아미나제 수치 증가가 보고되었다. 이들 대부분은 경증으로 교정치료 및 관련조치 없이 회복되었다.

이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제의 수치를 모니터링 해야 하며 투여 첫해에는 매 3개월 마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야 하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

간염을 나타내는 증상(예, 황달, 가려움증)이 나타나고 실험실적 검사로 진단이 확정되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

이 약은 과도한 알코올 복용 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

5) 췌장염

페노피브레이트를 투여하는 환자들에서 췌장염이 보고되었다. 이는 중증의 고트리글리세라이드 혈증 환자에서의 치료 실패, 췌장 효소가 증가한 환자 또는 담관 폐색을 동반하는 담도 결석 또는 담즙 침전물 형성으로 인한 이차적 현상으로 나타날 수 있다.

6) 신장애

이 약은 중등도 ~ 중증의 신장애 환자에게 투여 금기이다.

이 약을 추정사구체여과율 60~89 mL/min/1.73m² 인 경증의 신장애 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

페노피브레이트 단독투여 또는 스타틴과 병용투여한 환자들에서 혈중 크레아티닌의 가역적 상승이 보고되었다. 이 약을 장기적으로 투여하는 환자의 경우 혈중 크레아티닌 농도가 상승할 수 있으므로 지속적으로 이에 대해 모니터링 하도록 한다.

크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 크레아티닌 측정은 이 약 투여 시작 후 처음 3개월간 실시하고 그 이후에는 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

7) 간질성 폐질환

일부 스타틴계 및 피브레이트계 약물 투여 시, 특히 장기간 투여하는 경우에 간질성 폐질환이 보고되었다. 그 증상으로는 호흡곤란, 객담을 동반하지 않는 마른기침 및 일반적인 건강 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 만약 환자에게 간질성 폐질환으로의 진행이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

8) 당뇨

혈당을 상승시키는 약물인 스타틴류와 당뇨 고위험군 환자들은 당뇨 치료가 적절하더라도 고혈당을 유발할 수 있다. 그러나 스타틴으로 인한 혈관계 위험의 감소가 이러한 위험을 상회하므로 이는 스타틴 투여를 중단할 이유가 될 수 없다. 당뇨에 대한 위험요인(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI > 30kg/m², 트리글리세이드의 상승, 고혈압)이 있는 환자들은 치료 지침에 따라 임상적으로 그리고 생화학적으로 모니터링 해야한다.

9) 정맥혈전색전증

FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 페노피브레이트 투여군 1.1%; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4% (67명/4895명); p=0.074)가 보고되었다. 정맥혈전증의 발생 위험성의 증가는 증가된 호모시스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 정의되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.

10) 담석증

페노피브레이트는 담즙 내로 콜레스테롤 분비를 증가시킬 수 있으며, 이는 담석증을 유발시킬 수 있다. 만약 담석증이 의심된다면, 담낭 시험(gallbladder studies)으로 확인한 후, 담석이 발견되면 이 약 투여를 중단해야 한다.

11) 페노피브레이트는 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 그러나 피타바스타틴 시판 후 경험에 따르면 때때로 어지럼증이 보고되었다. 따라서 이 약을 투여중인 환자는

운전 및 기계 조작 시 어지럼증이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

12) 면역매개성 괴사성 근육병증

스타틴제제를 복용 중이거나 중단한 환자에서 면역매개성 괴사성 근육병증이 매우 드물게 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 임상적 특징으로 지속적인 근위근 약화와 혈청 크레아티나아제(CK)의 증가를 나타내며, 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

13) 급성 과민증 : 아나필락시스 및 혈관부종이 페노피브레이트 국외 시판후 조사에서 보고되었다. 일부 사례에서, 과민반응이 생명을 위협하였으며 응급치료를 요하였다. 환자에게 급성 과민반응의 증상이나 증후가 나타날 경우 즉각 진찰을 받고 이 약의 투여를 중지한다.

지연성 과민증 : 페노피브레이트 투여 후 수일-수주 후 DRESS 증후군을 포함한 중증 피부 부작용(SCAR)이 국외 시판후 조사에서 보고되었다. DRESS 사례는 피부반응(예, 탈락 피부염) 및 호산구증가증, 발열, 전신성 장기 침범(systemic organ involvement)(신장, 간, 호흡기)의 조합과 관련되었다. SCAR이 의심될 경우 이 약은 투여를 중단하여야 하며 적절한 치료가 고려되어야 한다.

14) 드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

6. 상호작용

1) 피타바스타틴과 페노피브레이트 간의 상호작용

피타바스타틴 2mg과 페노피브레이트 160mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 페노피브레이트 존재 하에서 피타바스타틴의 Cmax, ss는 약 1.3배로 증가하였다.

2) 피타바스타틴의 상호작용

① 사이클로스포린

피타바스타틴은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다. (CYP2C9에 의해 약간 대사된다.) 사이클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중 농도가 상승 (Cmax 6.6배, AUC 4.6배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증 등의 중대한 이상반응이 발생하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.

② 피브레이트계 약물

피브레이트계 약물 (예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

③ 니코틴산

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

④ 콜레스티라민

콜레스티라민과 병용에 의해 피타바스타틴의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스티라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

⑤ 에리스로마이신

에리스로마이신과 병용투여시 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타날 수 있다. 자각 증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 악화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

⑥ 리팜피신과 병용시 피타바스타틴의 Cmax가 2.0배, AUC가 1.3배로 상승했다는 보고가 있다.

3) 페노피브레이트의 상호작용

① HMG-CoA 환원효소저해제

피브린산 유도체와 HMG-CoA 환원효소저해제와의 병용 사용은 횡문근융해증, 현저하게 상승된 크레아티닌아아제(CK) 레벨 및 급성 신부전의 높은 원인이 되는 미오글로빈뇨를 갖는 수많은 사례가 보고되었으므로 HMG-CoA 환원효소저해제(로바스타틴 등)와 병용투여시 횡문근융해증의 가능성이 증가할 수 있으므로 주의하고 가능하면 병용투여를 피하는 것이 바람직하다.

② 경구 혈액응고저지제

쿠마린-형 혈액응고저지제를 증강시켜 프로트롬빈시간/INR을 연장시키므로 페노피브레이트와 경구 혈액응고저지제를 병용하는 경우 주의를 해야 한다. 혈액응고저지제의 용량은 출혈 합병증을 방지하는데 요구되는 프로트롬빈시간/INR을 유지할 수 있도록 감량해야 한다. 프로트롬빈시간/INR이 안정화될 때까지 빈번한 프로트롬빈시간/INR 측정이 권장된다.

③ 설포닐요소계 혈당강하제

설포닐요소계 (예, 글리벤클라미드, 글리메피리드) 와 병용시 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타났다는 보고가 있으며, 병용하는 경우 혈당치, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

④ 요산치료제

페노피브레이트는 요산배설작용이 있으므로 요산치료제와 병용 투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다.

⑤ 경구용 피임약

경구용 피임약(에스트로겐제제)은 혈중 지질농도를 증가시킬 수 있으므로 페노피브레이트와 병용투여하는 경우에는 의사와 상의한다.

⑥ 말레인산수소퍼헥실린, MAO 저해제 등 간독성의 위험이 있는 약물과 병용투여하지 않는다.

⑦ 면역억제요법 중인 장기이식 환자에서 페노피브레이트의 병용 투여시 드물게 혈청 크레아티닌치 상승을 수반하는 가역적인 신기능 손상이 보고되어 있으므로 이러한 경우에는 신기능을 면밀히 관찰하고 실험실적 검사 결과 이상이 확인되면 투여를 중지한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 피타바스타틴칼슘을 함유하고 있으며 피타바스타틴칼슘은 임부에게 투여금기이다. 따라서 이 약은 임부에게 투여하지 않는다.

피타바스타틴칼슘

피타바스타틴칼슘은 임부에게 투여 금기이다. 임부에서의 안전성은 확립되지 않았다. 피타바스타틴칼슘을 모체에 투여하는 것은 태아에서 콜레스테롤 합성의 전구체인 메발론산염의 수준을 감소시킬 수 있다. 이러한 이유로 임부, 임신을 계획중인 여성 또는 임신이 의심되는 여성에게 피타바스타틴칼슘을 투여해서는 안된다. 임신 기간 동안 또는 임신이 아니라고 판명될 때까지 피타바스타틴칼슘 투여를 반드시 중단해야 한다.

페노피브레이트

임신한 여성의 페노피브레이트 투여에 대한 적절한 자료는 없다. 임신중(특히 임신 3개월 이후)에 투여시 태아에 축적되어 태아독성을 유발할 위험성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다

2) 수유부

동물실험(암컷 쥐)에서 페노피브레이트의 모유로의 이행이 보고되었다. 페노피브레이트, 피타바스타틴칼슘 그리고/또는 그 대사체가 사람 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았으므로 수유부에게 이 약을 투여하지 않는다.

3) 생식

이 약이 생식에 미치는 영향에 대한 임상적 자료는 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 신기능이 감소하여 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73m² 미만인 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 해독제는 알려져 있지 않다. 이 약의 과량투여가 의심된다면 필요에 따라 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다.

피타바스타틴칼슘

피타바스타틴칼슘 과량투여에 대해 입증되지 않은 사례들만 보고되었다. 대부분의 경우, 피타바스타틴칼슘의 과량투여와 관련된 증상들은 보고된 바 없다. 과량투여에 대한 특별한 치료는 없으며 피타바스타틴칼슘의 높은 단백질결합률로 인해 혈액투석을 실시할 필요는 없다.

페노피브레이트

페노피브레이트 과량투여에 대해 입증되지 않은 사례들만 보고되었다. 대부분의 경우, 페노피브레이트 과량투여와 관련된 증상들은 보고된 바 없다. 페노피브레이트는 단백질결합률이 높으므로 혈액 투석에 의해 제거되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- (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.

12. 기타

개의 경구 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 피타바스타틴에 대한 백내장의 발현이 나타났다. 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 피타바스타틴칼슘과 페노피브레이트를 포함하고 있다.

- 피타바스타틴칼슘은 HMG-CoA 환원효소 억제제로서 HMG-CoA 환원효소 억제를 통해 메발론산의 합성을 저해하여 체내 LDL-콜레스테롤 생성을 억제한다.
- 페노피브레이트는 피브리노겐 유도체로 중성지질을 감소시키고 LDL-콜레스테롤을 밀도는 더 낮으면서 크기는 더 큰 입자로 만든다.

2) 임상시험 정보

① 시험약과 대조약의 약동학 평가

시험약 (피타바스타틴칼슘 2mg, 페노피브레이트 145mg)(경동제약㈜) 1정과 대조약 스타펜 캡슐(피타바스타틴칼슘 2mg, 페노피브레이트과립 160mg)(한림제약㈜) 1캡슐을 2군, 2기, 교차 임상시험으로 건강한 성인 45명에게 단회 경구투여하여 약동학적 특성을 비교 평가하였다. 시험약 1정과 대조약 1캡슐을 식후에 투여하고 혈중 피타바스타틴 및 페노피브릭산의 농도를 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목	
		AUC _t (hr·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)
피타바스타틴	대조약	71.96	22.12
	시험약	65.13	24.38
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00-125.00%)		85.40-95.92	99.80-121.74
페노피브릭산	대조약	203358.02	11160.76
	시험약	179593.73	10812.82
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00-125.00%)		85.44-91.28	92.96-100.97

② 시험약의 식이영향평가

시험약 (피타바스타틴칼슘 2mg, 페노피브레이트 145mg)(경동제약㈜) 1정을 공복 또는 식후 투여하고 혈중 페노피브릭산 및 피타바스타틴의 농도를 측정된 결과, AUC_t는 식이조건에 관계없이 유사하였다. 고지방 식이 후 투여 시 공복 투여에 비해 피타바스타틴 및 페노피브릭산의 C_{max}는 각각 37.71% 증가 및 16.70% 감소하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 실온(1~30°C)보관
- 제조일로부터 12개월

○ 제조원

전공정위탁제조(제조의뢰자), 경동제약(주), 경기도 화성시 양감면 제약단지로 224-3
전공정위탁제조(제조사), (주)유한양행, 충청북도 청주시 청원구 오창읍 연구단지로 219

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 피타바스타틴칼슘

- 등록번호: 94-1-ND
- 제조소 명칭: 에이치엘지노믹스(주)
- 소재지: 경기도 용인시 처인구 원삼면 보개원삼로 1552

○ 주성분명: 페노피브레이트

- 등록번호: 20101029-130-H-18-03(3)
- 제조소 명칭: Alembic Pharmaceuticals Limited(API Unit-1)
- 소재지: AT-Panelav, Tal-Halol, City : Panelav, Dist : Panchmahal, Gujarat State, India

1.4 허가조건

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025-08-01		
보완요청일자	2025-10-27	2025-10-27	2025-10-27
보완접수일자	2025-11-18	2025-11-18	2025-11-18
최종처리일자	2025-12-08	2025-12-08	2025-12-08

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

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

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

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조결정에 관한 자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

- 7) 용기 및 포장에 관한 자료
- 3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
- 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]

- 동 품목은 국내 허가된 스타펜캡슐(피타바스타틴/페노피브레이트 2/160mg)를 근거로 새로운 조성 또는 함량만의 증가(페노피브레이트 160mg → 145mg)에 해당, 용법·용량(식후 복용 → 식사 무관 복용)을 개선한 제제를 개발하고자 한 품목임
 - 국내 허가된 페노피브레이트/피타바스타틴 복합제를 근거로 추가적인 독성시험 및 약리작용에 관한 자료는 요구되지 않을 것으로 사료됨
- 제출한 임상시험성적자료와 관련하여, 2군 2기 비교약동학시험을 통하여 식후(고지방식이) 스타펜캡슐과 생물학적동등성과 시험약의 식이영향을 평가함
 - (BE) 식후 스타펜캡슐과 생물학적동등성 평가 결과 동등함(약효동등성과 검토서 참고)
 - (FE) 시험약의 식이 영향 평가 결과, AUC는 동등하였으나 Cmax는 식후 투여 시 페노피브레이트가 약 37% 증가하고 피타바스타틴은 약 16% 감소하였으나 참고문헌 및 각 단일제 허가 사례를 근거로 식후 투여 시 나타나는 Cmax의 변화가 임상적으로 유의미한 의미를 가지지 않는 것으로 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 페노로반정2/145밀리그램(피타바스타틴칼슘, 페노피브레이트)
- 약리작용 기전
 - 페노피브레이트: 과산화소체 증식인자 활성화 수용체 알파(PPAR α)의 활성화로 지방분해 및 TG 감소 유도
 - 피타바스타틴: HMG-CoA reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 허가된 스타펜캡슐(피타바스타틴칼슘/페노피브레이트 2/160mg)을 근거로 피타바스타틴칼슘/페노피브레이트 2/145mg 복합제 개발
- 이상지질혈증(dyslipidemia)은 혈액 내 지질 성분이 증가되어 있는 상태를 의미한다. 국내에서 진행되었던 Korea Heart Study(KHS) 연구에서는 이상지질혈증을 심뇌혈관계 질환에 가장 영향을 많이 미치는 위험인자 중 하나로 제시하였다. 여러 진료지침 및 가이드라인에서도 심뇌혈관질환의 예방과 치료를 위해 이상지질혈증 관리의 중요성을 강조하며 두 질환의 연관성을 명확히 밝히고 있다. 국민건강통계에 의하면 심뇌혈관질환 위험인자 중 고혈압 유병률과 흡연률 감소는 지난 10년간 정체되어 있는 반면, 당뇨병과 이상지질혈증 유병률은 2020년 기준 각각 19.2%, 45.4%로 꾸준한 증가를 보이고 있다.
- 이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증 및 복합형 이상지질혈증으로 분류하며 개별 환자의 위험도와 LDL 콜레스테롤 수치에 따라 치료계획을 설정한다. 스타틴의 충실한 복용과 생활습관의 충분한 교정 후에도 LDL 콜레스테롤이 높거나 복합형 이상지질혈증이 있다면 스타틴에 적절한 약물을 병용할 것을 고려할 수 있다.
- 이상지질혈증을 치료하기 위해 개발된 약물은 HMG-CoA reductase (Statin류), Fibrate 계열, Niacin, Ezetimibe 등이 있다. Statin은 현재 쓰이는 지질치료제 중 일차적으로 추천되는데, 이는 LDL-C을 낮추어 심혈관질환 발생 감소, 생존율 증가 등의 예후개선 효과가 뚜렷하며, 비교적 부작용이 적기 때문이다. Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin 등의 Statin 제제가 현재 시판되어 사용되고 있다.

- Pitavastatin은 콜레스테롤 전단계 물질인 메발론산이 생성되는 과정에서 필요한 효소(HMG-CoA 환원 효소)를 차단하여 콜레스테롤 합성을 저해한다. 또한, 이 효소가 억제되면 간에서 담즙산 합성 시에 필요한 콜레스테롤도 감소되기 때문에 혈액 속의 콜레스테롤이 담즙산 합성을 위해 간으로 유입되어 혈중 콜레스테롤이 감소되는 효과도 나타나게 된다. 스타틴계 약물들 중에 Pitavastatin은 약물 상호작용의 발생 위험이 상대적으로 적은 편이다.
- Fenofibrate는 2-[4-(4-chlorobenzoyl) phenoxy] 2-methyl-propanoic acid, 1 methylethyl ester의 구조식을 갖는 피브린산 유도체로 원발성고지혈증: 고콜레스테롤혈증(IIa형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형 (IIb형, III형), 고트리글리세라이드혈증 (IV형)의 치료제로 사용된다.
- 피브린산은 PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor alpha)에 효현제로 작용하여 간에서 중성지방 합성을 억제하고, 중성지방의 산화를 촉진시킴으로써 중성지방의 대사를 촉진한다. 또한 지단백 분해효소를 억제하는 apolipoprotein C-III의 합성을 감소시켜 초저밀도지단백의 전환 및 분해를 증가시키고 중성지방의 잔류를 감소시키며 고밀도지단백의 중요한 구성요소인 apolipoprotein A-I, II의 합성을 증가시켜 고밀도지단백 콜레스테롤 농도를 증가시킨다. Fenofibrate는 피브린산 유도체인 fenofibric acid의 수화물로서 PPAR- α 를 자극하여 효현제로 작용함으로써 특히 중성지방(triglycerides)과 초저밀도 지질단백질(very low density lipoprotein)이 증가한 상황에서 효과적인 치료를 기대할 수 있게 하는 약물로 널리 알려져 있다.
- 현재 국내에는 Pitavastatin 및/또는 Fenofibrate를 주성분으로 하는 여러 단일제, 복합제가 출시되거나 개발 중에 있으나, 식이 무관하게 복용가능한 Fenofibrate 145mg가 포함된 복합형 이상지질혈증 치료제인 Pitavastatin/Fenofibrate 복합제는 출시되지 않았다. 이에 자사에서는 기존 출시 제품보다 환자의 복용순응도를 개선한 제제를 개발하여 유효성을 유지하며 안전성과 경제성을 갖춘 제품을 개발하고자 하였다.
- 당사에서 개발하고자 하는 페노로반정2/145밀리그램은 피타바스타틴칼슘, 페노피브레이트를 함유하는 복합제이다. 피타바스타틴칼슘과 페노피브레이트 복합제는 한림제약사의 스타펜캡슐이 시판중에 있다. 스타펜캡슐은 피타바스타틴칼슘 2mg과 페노피브레이트 160mg을 함유하는 캡슐제로 1일 1회 식후 복용한다. 당사는 용법용량을 개선하여 복용편의성을 높일 수 있는 제품을 개발하고자 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증
: 관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 피타바스타틴 2mg 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 각 단일제의 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인현황

연번	접수번호 승인일 일련번호	임상시험 제목
1	20250036521 2025-03-20 202500172	[PA-111BE] 건강한 성인 자원자를 대상으로 식후상태에서 PA-111과 PA111A 경구 투여 시 안전성과 약동학을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험

2	20250054934	[PA-111FE]
	2025-04-21	건강한 성인 자원자를 대상으로 음식물이 PA-111의 안전성과 약동학에 주는 영향을 평가하
	202500275	기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험

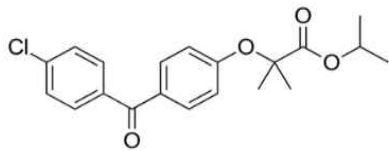
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

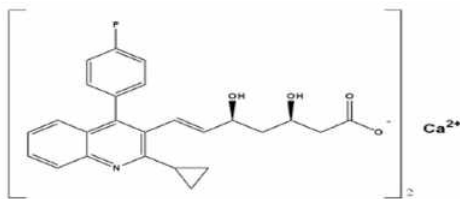
○ 페노피브레이트

- 명칭: Fenofibrate
- 화학명: 2-[4-(4-chlorobenzoyl) phenoxy] 2-methyl-propanoic acid, 1 methylethyl ester
- 분자식: $C_{20}H_{21}ClO_4$ (MW: 360.83)
- 구조식:



○ 피타바스타틴칼슘

- 명칭: Pitavastatin Calcium
- 화학명: Calcium(E,3R,5S)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate
- 분자식: $(C_{25}H_{23}FNO_4)_2Ca$ (MW: 880.98)
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 페노피브레이트: 'EP'에 따름
- 피타바스타틴칼슘

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH	■ 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속	■ 기타)		
■ 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분					
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	■ 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다						

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

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

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

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

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음
- 신청 품목과 동일 주성분의 국내 기허가된 피타바스타틴칼슘/페노피브레이트 복합제의 효능효과 범위로 개발됨에 따라 추가적인 효력시험을 실시하는 것은 무의미한 것으로 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

· 임상시험성적 자료 총 2건: 1상 2건(BE 1건, FE 1건)

시험 번호	임상시험제목	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과																		
PA-111 BE	건강한 성인 자원자를 대상으로 식후 상태에서 PA-111과 PA-111A 경구 투여 시 안전성과 약동학을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험	공개, 무작위배정, 식후, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계	건강한 성인 48명	· 시험약: PA-111(피타바스타틴/페노피브레이트 2/145mg), 1일 1회 1정, 경구투여 · 대조약: PA-111A(스타펜캡슐(피타바스타틴/페노피브레이트 2/160mg)), 1일 1회 1캡슐, 경구투여	<약동학> · 피타바스타틴, 페노피브레이트의 AUC _t , C _{max} <안전성> · 이상사례, 병용약물, 활력징후, 진단검사	<약동학> · 피타바스타틴 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>ratio(%)</td> <td>90% CI(%)</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>90.51</td> <td>85.40~95.92</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>110.23</td> <td>99.80~121.74</td> </tr> </table> · 페노피브레이트 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>ratio(%)</td> <td>90% CI(%)</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>88.31</td> <td>85.44~91.28</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>96.88</td> <td>92.96~100.97</td> </tr> </table>		ratio(%)	90% CI(%)	AUC _t	90.51	85.40~95.92	C _{max}	110.23	99.80~121.74		ratio(%)	90% CI(%)	AUC _t	88.31	85.44~91.28	C _{max}	96.88	92.96~100.97
	ratio(%)	90% CI(%)																						
AUC _t	90.51	85.40~95.92																						
C _{max}	110.23	99.80~121.74																						
	ratio(%)	90% CI(%)																						
AUC _t	88.31	85.44~91.28																						
C _{max}	96.88	92.96~100.97																						
PA-111 FE (식이 영향)	건강한 성인 자원자를 대상으로 음식물이 PA-111의 안전성과 약동학에 주는 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험	공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계	건강한 성인 40명	· 시험약: PA-111(피타바스타틴/페노피브레이트 2/145mg), 1일 1회 1정, 경구투여	<약동학> · 피타바스타틴, 페노피브레이트의 AUC _t , C _{max} <안전성> · 이상사례, 병용약물, 활력징후, 진단검사	<약동학> · 피타바스타틴 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>ratio(%)</td> <td>90% CI(%)</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>96.94</td> <td>90.78~103.52</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>83.31</td> <td>73.24~94.76</td> </tr> </table> · 페노피브레이트 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>ratio(%)</td> <td>90% CI(%)</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>112.08</td> <td>107.56~116.78</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>137.71</td> <td>129.64~146.27</td> </tr> </table>		ratio(%)	90% CI(%)	AUC _t	96.94	90.78~103.52	C _{max}	83.31	73.24~94.76		ratio(%)	90% CI(%)	AUC _t	112.08	107.56~116.78	C _{max}	137.71	129.64~146.27
	ratio(%)	90% CI(%)																						
AUC _t	96.94	90.78~103.52																						
C _{max}	83.31	73.24~94.76																						
	ratio(%)	90% CI(%)																						
AUC _t	112.08	107.56~116.78																						
C _{max}	137.71	129.64~146.27																						

6.2. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

1) [PA-111BE] 건강한 성인 자원자를 대상으로 식후상태에서 PA-111과 PA-111A 경구 투여 시 안전성과 약동학을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험(Ver1.0, 2025.07.29.)

(1) 임상시험개요

- 실시기관: 에이치플러스 양지병원(강승현 센터장)/분석기관: (주)바이오인프라
- 시험기간: 2025.04.19.~2025.05.25.

(2) 시험방법

- 공개, 무작위배정, 식후, 단회투여, 2×2 교차시험

- 채혈시간

순서군	시험대상자 수	제1기	휴약기	제2기
A	24명	R	14일	T
B	24명	T		R

T(시험약): ㈜유한양행, PA-111

R(대조약): 한림제약㈜, PA-111A

Pitavastatin: 0, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48hr(각 기별 12회)

Fenofibric acid: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72hr(각 기별 12회)

- 1차 평가변수: 피타바스타틴, 페노피브릭산의 AUCt 및 Cmax

(3) 시험결과

- 48명 등록, 46명 완료

*탈락 2명: 본제 투여 후 탈락 2명(R1002 동의철회/ R1012 이상사례)

- 약동학 평가

• 1차 유효성 평가변수인 AUCt 및 Cmax에서 생물학적동등성 입증

• Fenofibric acid에서 AUCt의 경우, 대조약과 시험약의 기하평균비율(시험군/대조군)은 88.31%, 90% 신뢰구간은 85.44 ~ 91.28%이었고, Cmax의 경우, 대조약과 시험약의 기하평균비율(시험군/대조군)은 96.88%, 90% 신뢰구간은 92.96 ~ 100.97%이었음

Table 22. Equivalence Evaluations of Plasma Fenofibric acid Pharmacokinetic Variables (Pharmacokinetic set 1)

Variable (unit)	N	Geometric LS Means		Ratio(%)	Intra Subject CV(%)	90% CI
		Reference	Test			
AUC _t (hr*ng/mL)	45	203358.016	179593.733	88.31	9.3	(85.44 ; 91.28)
C _{max} (ng/mL)	45	11160.761	10812.824	96.88	11.7	(92.96 ; 100.97)
AUC _∞ (hr*ng/mL)	45	222765.695	194808.073	87.45	10.6	-
t _{1/2} (hr)	45	19.383	19.192	99.02	10.1	-
AUC _t / AUC _∞	45	0.913	0.922	100.99	2.3	-

Reference : PA-111A

Test : PA-111

LS Means : Least Squares Means

N : 투여군별 약동학 평가 분석군 대상자 수

CV : Coefficient of Variation

CI : Confidence Interval

• Pitavastatin에서 AUCt의 경우, 대조약과 시험약의 기하평균비율(시험군/대조군)은 90.51%, 90% 신뢰구간은 85.40 ~ 95.92%이었고, Cmax의 경우, 대조약과 시험약의 기하평균비율(시험군/대조군)은 110.23%, 90% 신뢰구간은 99.80 ~ 121.74%이었음

Table 23. Equivalence Evaluations of Plasma Pitavastatin Pharmacokinetic Variables (Pharmacokinetic set 2)

Variable (unit)	N	Geometric LS Means		Ratio(%)	Intra Subject CV(%)	90% CI
		Reference	Test			
AUC _t (hr*ng/mL)	45	71.956	65.126	90.51	16.5	(85.40 ; 95.92)
C _{max} (ng/mL)	45	22.122	24.384	110.23	28.6	(99.80 ; 121.74)
AUC _∞ (hr*ng/mL)	45	81.791	73.576	89.96	16.8	-
t _{1/2} (hr)	45	8.757	7.882	90.01	29.9	-
AUC _t / AUC _∞	45	0.880	0.885	100.61	3.5	-

Reference : PA-111A

Test : PA-111

LS Means : Least Squares Means

N : 투여군별 약동학 평가 분석군 대상자 수

CV : Coefficient of Variation

CI : Confidence Interval

- 안전성 평가

• 분석군 48명

• 이상반응: 대조약 7명(11건), 시험약 7명(8건)

• 중증도: 모두 경증

• 약물이상반응: 대조약 10건(Urine WBC 상승 3건, Headache, Myalgia 각 2건, amylase 증가, WBC 증가, Pyrexia 각 1건), 시험약 7건(Urine WBC 상승 2건, Diarrhea, Urobilinogen 상승, γ-GTP 상승, Glucose 상승, Headache 각 1건)

- 예상하지 못한 이상사례: Urine WBC 상승, Amylase 증가
- 중대한 이상사례 없음
- 그 외 활력징후 및 임상실험실검사 결과 임상적 의미있는 비정상 수치 또는 소견이 관찰되지 않았음

☞ (검토결과) 적합 (약효동등성과-2148, 2025.09.26.)

- 식후상태에서 Fenofibric acid, Pitavastatin의 AUCt와 Cmax는 대조약과 시험약의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 의약품 동등성시험기준을 모두 충족하여 약동학적으로 동등함
- 예상하지 못한 이상사례의 경우 시험약 보다 대조약에서 빈번히 발행하였으므로 시험약에 의한 새로운 안전성 정보가 아니라고 판단됨

2) [PA-111FE] 건강한 성인 자원자를 대상으로 음식물이 PA-111의 안전성과 약동학에 주는 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험(식이 평가) (Ver1.0, 2025.07.29.)

(1) 임상시험개요

- 실시기관: 에이치플러스 양지병원(강승현 센터장)/분석기관: (주)바이오인프라
- 시험기간: 2025.06.05.~2025.07.06.

(2) 시험방법

- 공개, 무작위배정, 단회투여, 2×2 교차시험

순서군	시험대상자 수	제1기	휴약기	제2기
A	20명	공복 투여	14일	식후 투여
B	20명	식후 투여		공복 투여

- 채혈시간

Pitavastatin: 0, 0.25, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48hr(각 기별 14회)

Fenofibric acid: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72hr(각 기별 12회)

- 1차 평가변수: 피타바스타틴, 페노피브릭산의 AUCt 및 Cmax

(3) 시험결과

- 40명 등록, 38명 완료

*탈락 2명: 본제 투여 후 탈락 2명(R1021 동의철회/ R1026 이상사례)

- 약동학 평가

- 1차 유효성 평가변수인 AUCt 및 Cmax에서 생물학적동등성 입증
- Fenofibric acid 에서 AUCt의 경우, 공복 투여와 식후 투여의 기하평균비율(식후/공복)은 112.08%, 90% 신뢰구간은 107.56 ~ 116.78%이었고, Cmax의 경우 기하평균비율(식후/공복)은 137.71%, 90% 신뢰구간은 129.64 ~ 146.27%으로 비동등하였고, 공복 대비 식후 투여시 Cmax가 약 37.71% 증가함

Table 21. Equivalence Evaluations of Plasma Fenofibric acid Pharmacokinetic Variables (Pharmacokinetic set 1)

Variable (unit)	N	Geometric LS Means		Ratio(%)	Intra Subject CV(%)	90% CI
		Fasted	Fed			
AUC _T (hr*ng/mL)	38	153380.133	171903.868	112.08	10.6	(107.56 ; 116.78)
C _{max} (ng/mL)	38	7829.124	10781.135	137.71	15.7	(129.64 ; 146.27)
AUC _∞ (hr*ng/mL)	38	170446.015	185700.218	108.95	11.0	-
t _{1/2} (hr)	38	21.216	18.905	89.11	11.8	-
AUC _T / AUC _∞	38	0.900	0.926	102.87	2.6	-

Fasted: PA-111 공복 투여

Fed: PA-111 식후 투여

LS Means : Least Squares Means

N : 투여군별 약동학 평가 분석군 대상자 수

CV : Coefficient of Variation

CI : Confidence Interval

- Pitavastatin에서 AUCt의 경우, 공복 투여와 식후 투여의 기하평균비율(식후/공복)은 96.94%, 90% 신뢰구간은 90.78 ~ 103.52%이었고, Cmax의 경우 기하평균비율(식후/공복)은 83.31%, 90% 신뢰구간은 73.24 ~ 94.76%으로 비동등하였고, 공복 대비 식후 투여시 Cmax가 약 16.69% 감소함

Table 22. Equivalence Evaluations of Plasma Pitavastatin Pharmacokinetic Variables (Pharmacokinetic set 2)

Variable (unit)	N	Geometric LS Means		Ratio(%)	Intra Subject CV(%)	90% CI
		Fasted	Fed			
AUC _t (hr*ng/mL)	38	77.893	75.510	96.94	17.1	(90.78 ; 103.52)
C _{max} (ng/mL)	38	39.334	32.768	83.31	34.2	(73.24 ; 94.76)
AUC _∞ (hr*ng/mL)	38	87.385	84.607	96.82	18.0	-
t _{1/2} (hr)	38	9.595	8.726	90.94	37.5	-
AUC _t / AUC _∞	38	0.891	0.892	100.12	2.8	-

Fasted: PA-111 공복 투여

Fed: PA-111 식후 투여

LS Means : Least Squares Means

N : 투여군별 약동학 평가 분석군 대상자 수

CV : Coefficient of Variation

CI : Confidence Interval

- 안전성 평가

- 분석군 40명
- 이상사례: 공복 2명(3건), 식후 3명(8건)
- 중증도: 모두 경증
- 약물이상반응: 공복 3건(Neutrophil 수 감소, Headache, Abdominal pain 각 1건), 식후 8건(Urine WBC 양성 2건, Neutrophil 수 감소, Blood pressure 증가, Headache, Dizziness, Epigastric discomfort, Myalgia 각 1건)
- 예상하지 못한 이상사례: Urine WBC 양성
- 중대한 이상사례 없음
- 활력징후 측정 결과 1명(R1013)의 시험대상자가 이상사례(Headache, Dizziness) 발생하여 측정된 혈압이 임상적으로 의미있는 비정상 값을 나타내어, 이상사례로 수집되었고, 그 외 활력징후 및 임상실험실검사 결과 임상적 의미있는 비정상 수치 또는 소견이 관찰되지 않았음

☞ (검토결과) 적합

: Fenofibric acid, Pitavastatin의 AUCt는 기하평균비율(식후/공복)의 90% 신뢰구간이 의약품 동등성시험기준을 모두 충족하여 약동학적으로 동등하였으나, 식후 투여 시 Cmax가 Fenofibric acid는 37.71% 증가, Pitavastatin은 16.69% 감소하여 비동등 하였으나, 참고문헌 및 각 단일제 기허가 사례를 근거로 식후 투여 시 나타나는 Cmax의 변화가 임상적으로 유의미한 의미를 가지지 않는 것으로 판단됨

*참고(식이영향 고찰)

- Fenofibric acid

- 참고문헌(Eur J Clin Pharmacol, 1997)에 따르면, Fenofibrate가 LDL-C 수용체 매개 기전을 통해 혈장 LDL의 대사를 촉진하는 약리작용을 반영하는 것으로 해석되며, 이러한 상관 관계는 Fenofibrate의 약효가 최대 혈중농도인 Cmax보다는 전신 노출량(AUC)에 의해 주로 결정
- ANTARA Capsules(Micronized Fenofibrate)의 FDA 허가사항에 따르면, 고지방 식이 후 AUC는 26%, Cmax는 108% 증가하였으나 공복과 식후 조건에서 중성지방 감소율(공복 -36.7%, 식후 -36.6%)과 전반적인 지질 지표가 유사한 개선 효과를 나타내었고 이상사례 발생률 또한 유사한 결과(공복 63%, 식후 61.9%)를 보여 식후 투여 시 관찰된 Cmax 변화가 임상적으로 유의한 의미를 갖지 않는 것으로 ‘식이 무관하게 복용 가능’ 한 것으로 허가됨

- Pitavastatin

- 리바로정(피타바스타틴) 및 피타릭캡슐(피타바스타틴칼슘, 페노피브릭산) 허가사항에 따르면, 고지방

식이 후 Cmax는 각각 43%, 48.62% 감소하였으나 AUC에는 유의한 변화가 없는 것으로 ‘식이 무관하게 복용 가능’으로 허가됨

- 결론적으로, 두 성분에서 관찰된 고지방 식이 후 Cmax의 변화는 모두 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 사료되므로 식이와 무관하게 투여 가능한 것으로 판단됨

- 임상에 대한 심사자의견

- 의동고시조건에 따라 시험하여 동등한 결과를 나타내었으며, 용출양상은 기검토 사례와 유사한 경향이 관찰되는 바, 신청품목의 비교용출시험 결과는 적합함

- 고함량제제의 임상시험배치와 시험약의 제조방법(타정 및 코팅공정)에는 변경이 있으나, 고함량제제의 제제 변경(외형개선 등에 따른 정제모양 변경)에 따른 변경에 따라 상이한 부분이고, 타정 및 코팅공정이외의 공정인 주요공정인 상층(혼합, 컴팩팅, 최종혼합), 하층(습식과립, 최종혼합)에는 변경사항이 없음

- 동일한 총중량임에도 주성분과 함유율차에 의한 물성의 차이가 발생할 수 있어, 타정에서의 IPC 변경된 사항은 함량이 다른 경구용 고형제제의 불가피한 변경으로 확인되므로 고함량제제와 신청품목의 제조방법 차이에 대한 고찰은 인정가능할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 복합제: 스타펜캡슐, 한림제약(주)