

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2025-12-04	접수번호	20250217954
신청구분	자료제출의약품		
신청인(회사명)	제이더블유중외제약(주)		
제품명	리바로젯정1/10밀리그램(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	피타바스타틴칼슘(), 에제티미브() (업체 요청으로 상세정보 비공개)		
제조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	(필름코팅정) 1정(332.809밀리그램) 중 피타바스타틴칼슘수화물 1.102밀리그램(피타바스타틴칼슘(으)로서 1밀리그램), 에제티미브 10.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026-03-12	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	해당사항 없음		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서	순환신경계약품과 침단의약품품질심사1과 약효동등성과 사전상담과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 이동한 심사원, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 권혁진 심사원, 박은혜 연구관, 고용석 과장 (동등성) 나금경 주무관, 이경신 연구관, 도원임 과장 (통계) 조은영 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

원발성 고콜레스테롤혈증

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

○ 용법·용량

성인

이 약은 식사와 관계없이 1 일 1 회 투여한다.

이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.

이 약은 초회용량으로 1 일 1 회 1/10~2/10mg 이 권장된다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1 일 최대 4/10mg 까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료 목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 조절한다.

피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

간장애 환자에 대한 투여 : 간장애 환자의 경우 이 약은 초회용량으로 1 일 1 회 1/10mg 이 권장되며, 최대 투여량은 1 일 2/10mg 으로 한다.

중등증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 투여가 권장되지 않는다.

중증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소수치의 지속적 상승이 있는 환자 ('4. 일반적 주의' 참조)
- 3) 중증의 간장애 또는 담도폐쇄가 있는 환자 및 담즙울체 환자
- 4) 사이클로스포린을 투여중인 환자
- 5) 근육병증 환자
- 6) 임부 또는 임신의 가능성이 있는 부인 및 수유부
- 7) 소아(사용경험이 없다.)

8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 경증 또는 중등증 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. / 중등증의 간기능 장애 환자에서는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않는다.)
- 2) 알코올 과다섭취 환자
- 3) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등), 니코틴산등과 병용투여시 횡문근융해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직하다.
- 4) 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (횡문근융해증이 나타나기 쉽다.)
- 5) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 횡문근융해증의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 횡문근융해증으로 인하여 급격한 신기능악화가 나타날 수 있다.)
- 6) 갑상선기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장애 병력이 있는환자
- 7) 고령자
- 8) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

3. 이상반응

1) 피타바스타틴칼슘/에제티미브 1/10mg

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 이상지질혈증 환자 145명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 평행설계 제3상 임상시험에서 평가되었다.

8주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 145명에서 보고된 이상사례 발생률은 피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군에서 16.67% (12/72명, 18건), 피타바스타틴 단독투여군에서 9.59% (7/73명, 10건)이었다. 약물이상반응 발생률은 피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군에서만 4.17% (3/72명, 3건) 이었다. 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p \geq 0.05$). 약물이상반응을 MedDRA SOC 에 따라 분류하여 표 1 에 정리하였다.

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

신체기관별 이상반응	피타바스타틴 단독투여군 (N=73)	피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군(N=72)
	N (%)	N (%)
근골격 및 결합 조직 장애		
근육통	0 (0%)	2 (2.78%)
임상 검사		
아스파르트산 전이 효소 증가	0 (0%)	1 (1.39%)
* MedDRA(ver. 28.0)		

2) 피타바스타틴칼슘/에제티미브 2/10mg, 4/10mg

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자

283 명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 요인설계 제 3 상 임상시험에서 평가되었다. 이 시험은 8 주간의 치료기와 12 주간의 연장기로 구성되었다.

(1) 8 주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

8 주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 282 명에서 보고된 이상사례 발생률은 18.79%(53/282 명, 65 건)이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 4.96%(14/282 명, 14 건)였다. 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 약물이상반응을 MedDRA SOC 에 따라 분류하여 표 2 에 정리하였다.

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

신체기관별 이상반응	피타바스타틴 단독투여군 (N=140)		피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군(N=142)	
	2mg (N=69)	4mg (N=71)	2/10mg (N=70)	4/10mg (N=72)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
각종 위장관 장애				
변비	1 (1.45%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
복통	1 (1.45%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
소화불량	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.39%)
오심	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염	0 (0%)	1 (1.41%)	1 (1.43%)	0 (0%)
비인두염	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)
각종 신경계 장애				
두통	1 (1.45%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
어지러움	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.39%)
임상 검사				
간 효소 이상	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.39%)
간 효소 증가	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.43%)	0 (0%)
알레르기성 소양증	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)
근골격 및 결합 조직 장애				
근육 연축	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)

* MedDRA(ver. 23.1)

(2) 12주간의 연장기 동안 수집된 약물이상반응

공개 연장 연구 기간 동안 안전성 평가 대상자 175명에서 보고된 이상사례 발생률은 14.29%(25/175 명, 37건)였다. 이 중 약물이상반응 발생률은 1.14%(2/175명, 2건)였으며, 생식계 및 유방 장애(전립선 이형성) 1건, 피부 및 피하 조직 장애(소양증) 1건으로 확인되었다.

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

○ 피타바스타틴에서 수집된 정보

1) 성인

임상시험에서, 886례 중 197례(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자타각증상 이상반응은 50례(5.6%)

이며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상검사치와 관련된 이상반응은 167례(18.8%)이며 주요한 것은 γ -GT 상승, 혈장 크레아틴포스포키나제(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청 AST(GOT) 상승 등이었다(일본 승인시). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 1,210례(6.0%)에서 이상반응이 인정되었다.

국내 임상시험 수행결과 총단백(Total protein)상승 1례가 추가로 보고되었다.

2) 소아

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

(1) 횡문근융해증(빈도불명) : 근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 중증의 신장애가 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 횡문근융해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.

(2) 근육병증(Myopathy, 빈도불명) : 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(3) 간기능장애, 황달(0.1%미만): AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승 등을 수반하는 간기능 장애, 황달이 일어날 수 있으므로 정기적인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.

(4) 혈소판 감소(빈도불명): 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.

(5) 과민증 : 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 홍반, 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(6) 간장 : 드물게 빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승이 일어나고, 때때로 AST(GOT)상승, ALT(GPT) 상승, γ -GT 상승, ALP 상승, LDH 상승이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(7) 정신신경계 : 드물게 경직감, 졸음, 불면이 나타나며, 때때로 두통·두중감, 경직감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다

(8) 소화기계 : 드물게 구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위불쾌감, 설사가 나타날 수 있다.

(9) 혈액계 : 드물게 혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콕스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.

(10) 신장 : 드물게 빈뇨, BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.

(11) 내분비계 : 드물게 알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔(Cortisol) 상승이 나타나며 때때로 테스토스테론 저하가 일어날 수 있다.

(12) 근육 : 드물게 근경련, 미오글로빈 상승이 나타나며 때때로 CPK 상승, 근육통, 무력감이 나타날 수 있다. 횡문근융해증의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지한다.

(13) 기타 : 드물게 두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flashvision), 난청, 뇨잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 착색뇨가 나타나며, 때때로 권태감, 항핵항체의 양성화가 일어날 수 있다. 빈도는 알 수 없으나 탈모가 보고된 바 있다.

· 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상

- 내분비계 : 당뇨병 ; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L,

BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)

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

3) 국내 시판 후 조사결과

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

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

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

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

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

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

○ 에제티미브에서 수집된 정보

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

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 3>에 나타내었다.

<표 3*> 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

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

소화기계		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
감염		
바이러스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
근-골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3

* <표4>에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 4 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

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

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

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

<표 4*> 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10 mg (%) n=262	스타틴계 약물**(%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물**(%) n=925
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
감염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근-골격계				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
요통	3.5	3.4	3.7	4.3

근육통	4.6	5.0	4.1	4.5
* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상 시험을 포함한다.				
**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량				
3) 페노피브레이트와의 병용투여				
다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노전이효소의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8), 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)이었다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.				
4) 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).				
• 에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사 • 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통 • 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군: 복통				
5) 시판 후 이상반응				
다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.				
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴 포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해(4. 일반적 주의, 4) 골격근 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 체장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사융해(라이엘 증후군), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물반응(DRESS), 다형성 홍반을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCARs), 약물-유발 간 손상				
6) 국내 시판 후 조사결과				
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다. 에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT증가 및 AST증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.				
- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종 - 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림 - 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질환 - 심혈관계: 두근거림, 율혈성 심부전, 심근허혈, 흉조 - 호흡기계: 기침, 가래, 콧물 - 근골격계: 사지통, 관절통				

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

4. 일반적 주의

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

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

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

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

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

5) 근육병증/횡문근융해

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

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

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

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

(5) 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 복용하

고 있었다. 에제티미브의 단독 투여 및 횡문근융해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용 투여에 의해 횡문근융해는 매우 드물게 보고되었다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육 병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 10 배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

6) 간 효소

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

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

7) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

8) 당뇨 : 스타틴계 약물이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다.

위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료 지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

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

5. 상호작용

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

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

○ 피타바스타틴

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

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

2) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 있는 환자에서는 피브레이트계 약물(예, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여는 피하는

것이 바람직하다. 치료상 부득이하다고 판단하여 병용투여하였을 경우 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

3) 피브레이트계 약물(예, 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.

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

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

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

7) 리팜피신과 병용시 피타바스타틴의 C_{max} 가 2.0 배, AUC 가 1.3 배로 상승했다는 보고가 있다.

8) 피타바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 피타바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 피타바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

○ 에제티미브

1) 콜레스티라민: 에제티미브와 콜레스티라민 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC 가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소할 수 있다.

2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성·유효성을 평가하였다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.

(1) 겐피프로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겐피프로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

(2) 페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물): 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명

에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1 일 2 회 75~150mg)과 에제티미브를 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC 와 C_{max} 는 각각 3.4 배(범위 2.3~7.9 배)와 3.9 배(범위 3.0~4.4 배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장에 환자(크레아티닌클리어런스 =13.2mL/min/1.73 m²) 1 명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12 배 증가하였다. 12 명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2 주기 교차 시험에서, 8 일 동안 에제티미브 20mg 을 1 일 1 회 투여하고 7 일째에 사이클로스포린 100mg 을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC 는 사이클로스포린 100mg 을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소~51% 증가).

5) 항응고제: 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온 병용투여 시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12 명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1 일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR 이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 또는 수유부에는 투여하지 않는다.

○ 피타바스타틴

1) 피타바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소저해제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 총체적 위험을 고려한다.

2) 수유중의 부인에는 투여하지 않는다.

○ 에제티미브

1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다.

2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr} 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10 배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr} 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 150 배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다.

4) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났다.

5) 동물실험(랫트)에서 에제티미브는 유즙으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 간장애 환자에 대한 투여

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

10. 신장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여시의 처치

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

○ 에제티미브

- 1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
- 2) 임상시험에서 1 일 50mg 의 에제티미브를 15 명의 건강한 피험자에게 14 일까지 투여하였을 때 또는 1 일 40mg 의 에제티미브를 18 명의 원발성 이상지질혈증 환자에게 56 일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

- (1) 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여와 이 약(피타바스타틴칼슘 4mg/에제티미브 10mg) 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 60 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험(2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에제티미브(free)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목치인 AUC_t 및 C_{max} 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8 에서 1.25 이내로서 이 약 투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.
- (2) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 남성 50 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험에서 피타바스타틴 및 총 에제티미브는 단독투여 대비 병용투여시 $AUC_{t,ss}$ 및 $C_{max,ss}$ 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8 에서 1.25 이내였다. 따라서 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지

지 않았다.

2) 임상시험 정보

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

이상지질혈증 환자에서 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용요법과 피타바스타틴칼슘 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 평행설계 제 3상 임상시험이 실시되었다. 대상자는 피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군), 피타바스타틴칼슘 1mg 단독투여군(대조군)에 1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였다.

1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 단독요법 대비 병용요법 비교 시 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다(표5 참조).

표5. 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change)

	피타바스타틴칼슘 1mg 단독투여군 (N=72)	피타바스타틴칼슘 1mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군 (N=72)
변화율 (Mean±Std)	-31.39±13.43	-47.48±13.61
변화율(LSmean±SE)	-30.98±1.68	-46.87±1.69
군간 변화율(LSmean)	-	-15.89*
차이(95% CI)	-	(-20.29, -11.49)
* p-value	-	<0.0001
* ANCOVA (심혈관질환 위험군 분류(이상지질혈증 진료지침 제5판 기준) 및 베이스라인 LDL-C 수치를 공변량으로 포함)		

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

1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였고, 주요 항목을 공변량으로 한 공분산 분석 또한 단독요법 대비 병용요법 비교 시 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다(표6 참조).

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

	단독투여군 전 체 (N=139)	병용투여 군 전체 (N=139)	피타바스 타틴칼슘 2mg 단독 투여군 (N=69)	피타바스타틴칼 슘 2mg 및 에 제티미브 10mg 병용투여군 (N=68)	피타바스타틴 칼슘 4mg 단 독투여군 (N=70)	피타바스타틴칼 슘 4mg 및 에제 티미브 10mg 병 용투여군 (N=71)
변화율 (Mean±Std)	-37.07±14.13*	-52.77±11.16*	-33.32±13.77*	-51.80±12.24*	-40.77±13.58*	-53.70±10.02*
* p-value: <0.0001, Wilcoxon's signed rank test						
변화율 (LSmean±SE)	-36.46±1.63	-52.22±1.61	-33.10±2.42	-52.34±2.37	-39.40±2.08	-51.53±2.10
군간 변화율	-	-15.75**	-	-19.24**	-	-12.13**

(LSmean) 차이 (95% CI)		(-18.66,-12.85)		(-23.61,-14.87)		(-15.86,-8.39)
** p-value	-	<0.0001	-	<0.0001	-	<0.0001

** ANCOVA (베이스라인 시점 NCEP ATP III 위험군 분류 및 베이스라인 LDL-C 수치를 공변량으로 포함)

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

3) 독성시험 정보

각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.

○ 피타바스타틴

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

○ 에제티미브

(1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20 배)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 150 배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.

(2) 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli 에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.

(3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7 배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

제조일로부터 24개월

○ 제조원

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

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항(업체 요청으로 상세정보 비공개)

○ 주성분명: 피타바스타틴칼슘

- 등록번호: [REDACTED]

- 제조소 명칭: [REDACTED]

- 소재지: [REDACTED]

○ 주성분명: 에제티미브

- 등록번호: [REDACTED]

- 제조소 명칭: [REDACTED]

- 소재지: [REDACTED]
[REDACTED]

1.4 허가조건

○ (위해성 관리계획)

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.<붙임 2 참조>

2. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목 허가를 취소할 수 있음

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제23조의2제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 의약품등의사전검토-기시에관한자료-의약품-그밖의의약품등-리바로젯정1/10밀리그램
(접수번호 20250086950, 2025.05.12.)
- 의약품등의사전검토-안유에관한자료-의약품-신약외-리바로젯정1/10밀리그램(접수
번호 20250140339, 2025.07.31.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025-12-04		
보완요청일자	2026-02-11	2026-01-30	2026-02-06
보완접수일자	2026-02-20	2026-02-23	2026-02-23
최종처리일자	2026-03-12	2026-03-05	2026-03-09

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

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

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																
		1	2								3				4				5				6		7	8	비 고							
			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
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 고헬량 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) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 국내 기허가 된 피타바스타틴/에제티미브 복합제(리바로젯정 2/10, 4/10mg)를 근거로 저함량(1/10mg) 복합제를 개발하고자 함
- 동 품목은 품목허가를 뒷받침하기 위하여 비교용출시험 자료와 임상시험성적에 관한 자료로 치료적 확증 3상 임상시험자료를 제출하였음
 - 대조약(4/10mg)과 비교용출시험결과 동등하였음. 약효동등성과 검토회신(적합)
 - 국내 기허가된 피타바스타틴/에제티미브 복합제를 근거로 추가적인 독성시험, 약리작용에 관한 자료 및 DDI 자료는 요구되지 않을 것으로 사료됨
- 임상시험성적에 관한 자료
 - 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 JW0108(피타바스타틴 1mg) 및 C2407(에제티미브 10mg) 병용요법은 JW0108(피타바스타틴 1mg) 단독 투여 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음
 - JW0108 및 C2407 병용 투여군은 피타바스타틴 1mg 투여군 대비 4주 투여 후 LDL-C 변화율(%) 및 변화량, 4주 및 8주 투여 후 TC, Non-HDL-C, ApoB 변화율 및 변화량, TG 변화율에 대해서 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 나타내었음
- 신청한 허가사항과 관련하여, 최신 허가사항을 업데이트 하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 리바로젯정 1/10밀리그램(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)
- 약리작용 기전
 - 에제티미브: 소장 용모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제
 - 피타바스타틴: HMG CoA 환원효소 저해제로 간의 콜레스테롤 합성을 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목인 리바로젯정 1/10밀리그램은 피타바스타틴과 에제티미브를 함유하는 이상지질혈증 치료 복합제이다.
- 이상지질혈증(dyslipidemia)은 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC), 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), 중성지방(triglyceride, TG)이 상승되고 고밀도지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)이 감소된 상태를 포함하며, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 및 혼합형 이상지질혈증 등으로 분류된다. 이상지질혈증은 또한 흡연, 고혈압, 당뇨병, 비만 등과 더불어 심혈관질환을 초래할 수 있는 주요한 위험인자로 질환자체의 위험성 보다는 향후 심혈관 질환의 주 위험인자로 작용하여 생명을 위협할 수 있는 질병상태로 이행될 수 있기 때문에 이들 환자의 혈중 지질관리는 중요하다.
- 심뇌혈관 질환(cerebrocardiovascular disease)은 사망을 일으키는 주요 원인 질환으로 2016년 국내 사망통계에 따르면, 심장 질환 및 뇌혈관 질환 사망률은 인구 10만명 당 각각 29,735명, 23,415명으로 악성 신생물로 인한 사망을 제외하고 가장 높은 비율을 차지한다.

- 2009~10년 미국의 국민건강영양조사에서 20세 이상의 성인 중 고콜레스테롤혈증 유병률은 13.4%였으며 1988~2010년의 지질 및 지단백 경향 조사에서 TC, LDL-C, TG는 감소하고 HDL-C이 증가하는 추이를 나타냈다. 반면, 2015년 국민건강영양조사 결과에 따르면, 이상지질혈증 유병률은 남자 16.5%, 여자 19.1%로 2014년에 비해 각각 2.6%, 4.1%씩 증가한 것으로 조사되었다. 또한 30세 이상에서 이상지질혈증 유병자 중 의사로부터 진단을 받은 비율은 57.7%였으며, 유병자의 이상지질혈증 조절률은 39.7%로 상당히 낮은 것으로 보고되어 한국인의 혈중 지질수치 관리가 미흡함을 시사한다.
- 이상지질혈증의 치료방법에는 식이요법, 체중감소 및 운동요법 등의 비약물요법과 약물요법 등이 있다. 이상지질혈증의 일차적 치료의 목표가 되는 혈중 지질농도는 포화지방산이나 콜레스테롤의 과다섭취, 과식, 음주 등과 같은 식이요인에 의해 영향을 받으므로 적절한 식이요법이 기본이 되어야 한다. 또한 규칙적인 운동은 지질수치를 감소시킬 뿐 아니라 체지방 감소에도 영향을 미치기 때문에 운동요법 또한 병행하는 것이 효과적이다. 따라서 이상지질혈증의 관리 시 식이/운동요법을 병행하는 치료적 생활습관 교정(therapeutic lifestyle change, TLC)이 필수적이며 LDL-C 및 TG의 수치와 다른 위험인자 등을 고려하여 최적의 약물요법을 실시하는 것이 중요하다.
- LDL-C은 전체 콜레스테롤의 60~70%를 차지하며 죽상동맥경화를 유발하는 주요한 인자로 작용한다. 혈중 LDL-C의 상승과 관상동맥질환 발병의 상관관계는 이미 여러 연구들을 통해 직접적인 관련이 있다는 것으로 보고되고 있다. 따라서 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III)의 지침에서도 이상지질혈증 환자의 지질수치 조절의 지표로 LDL-C 수치 저하를 설정하고 고위험군, 중등도 위험군, 저위험군에서 각각 100, 130, 160 mg/dL 미만으로 조절하도록 하여 고위험군일수록 LDL-C 목표 수치를 더 엄격하게 차등적용하고 있으며 국내 이상지질혈증 관리지침 또한 환자의 심혈관질환 위험도에 따라 LDL-C 목표치를 차등적으로 설정하여 관리할 것을 권고하고 있다.
- Statin은 일반적으로 1일 1회 투여로 복용이 용이하고 비교적 적은 부작용으로 널리 상용되거나 낮은 빈도이지만 근육병증 또는 횡문근 용해증이 보고되고 있다. BAS는 담즙산에 결합하여 담즙산의 원료가 되는 콜레스테롤을 저하시키는 작용기전을 갖는다. 그러나 단독 사용만으로는 지질저하 효능이 낮으며 다른 약물과의 상호작용으로 용법을 준수하기 힘든 단점이 있다. Niacin은 간에서의 초저밀도지단백(very-low-density lipoprotein, VLDL)의 생성을 억제하는 작용기전으로 혈중 지질수치에 개선효능을 보여 LDL 및 TG 수치가 상승되고 정상 또는 정상 이하의 HDL-C 수치를 보이는 환자에게 이상적인 약물이나 프로스타글란딘(prostaglandin)-매개성 혈관확장작용으로 인한 안면홍조, 저림, 소양증, 발진, 간독성, 당뇨, 소화성궤양 등의 부작용을 발생시켜 사용에 제한이 있다. Fibrate는 lipoprotein lipase (LPL)의 활성증가 및 PPAR- α 효능의 작용기전으로 TG를 감소시키고 HDL을 상승시키는 효능을 나타낸다. Fibrate는 혈중 TG를 감소시킬 목적으로 주로 처방되나 근육병증 발생의 위험이 내재되어 있으며 항응고제와의 상호작용으로 사용에 주의를 요한다. 반면, Ezetimibe은 선택적 콜레스테롤 흡수 저해제로 식이 및 담도성 콜레스테롤의 소장흡수 저해에 관여하여 고콜레스테롤혈증 환자에게 단독투여 시 중증도의 LDL-C 저하 효능이 발현되며 statin과 병용투여 시 statin의 용량을 감소시켜 관련 부작용을 감소시킬 수 있는 장점이 있다.
- 혈중 지질농도에 따른 지질저하제 선택방법으로 LDL-C 농도가 상승된 경우 또는 TG가 동반 상승된 복합성 이상지질혈증의 경우 일차적으로 statin의 투여를 권고하고 있으며, LDL-C 수치가 정상화된 후, TG 수치가 높은 경우, 비 HDL-C수치를 교정하는 것을 2차 목표로 하여 fibrate, nicotinic acid, 오메가-3지방산을 투여한다.

- 이와 같이 1차 치료제로서 권고되는 statin은 비교적 안전한 약물임에도 불구하고 용량 의존적 부작용인 간독성과 전술한 바와 같이 횡문근융해증(rhabdomyolysis) 발생 등의 안전성 문제로 LDL-C가 목표 수치로 조절될 때까지 용량을 증량하는 데 우려감이 존재하며, 다른 항이상지질혈증 약물과의 병용요법 시에도 부작용, 상호작용, 내약성, 순응도 측면에서 부정적인 영향을 줄 수 있어 그 사용이 다소 제한적이다. 따라서 지질저하 효능은 상승시키면서 안전성 면에서도 위험도를 낮출 수 있는 방안으로 작용기전이 다른 지질조절제와의 병용 투여가 요구되는 실정이다.
- Statin 중 pitavastatin은 경구투여 약 1시간에 최고혈중농도(Cmax)에 도달하며, 1일 1회 투여 시 1~24mg의 용량에서 용량의존적으로 Cmax와 AUC가 증가한다. 절대 생체이용률은 51%이며, 고지방 식이에 의하여 Cmax가 43%까지 감소될 수 있으나, AUC는 유의하게 감소하지 않는다. Pitavastatin은 혈중 단백 결합률이 99% 이상이며, Vd는 148L로 조직 중에 널리 분포하며, 대사는 uridine 5'-diphosphate(UDP) glucuronosyltransferase(UGT1A3, UGT2B7)에 의하여 글루쿠론산 포합반응을 통하여 이루어진다. 투여량의 79%는 대변을 통하여, 15%는 소변을 통하여 배설되며, 제거 반감기는 약 12시간이다. Pitavastatin의 주 대사경로는 간의 UGT에 의한 것으로, CYP450 효소계에 의한 대사는 매우 적은 부분을 차지하여, CYP450 효소계와 관련된 약물상호작용은 매우 적을 것으로 예상할 수 있다.
- Ezetimibe은 선택적 콜레스테롤 흡수 저해제로 담즙산, 지방산, 중성지방 및 지용성 비타민의 흡수에 영향을 주지 않고 소장 용모의 콜레스테롤 흡수 수송체인 NPC1L1 단백질에 작용하여 식이로부터 섭취된 콜레스테롤과 장간순환되는 담즙의 콜레스테롤 흡수를 저해한다. Ezetimibe 단독요법으로 LDL-C를 약 17~20% 감소시켜 statin 대비 효능은 약하나 statin과 병용 시, 서로 다른 작용기전 즉, statin의 내인성 콜레스테롤의 합성저해작용과 ezetimibe의 외인성 콜레스테롤의 흡수 저해의 상보적인 효과가 나타난다. 따라서 강력한 LDL-C 저하가 필요한 경우 또는 statin에 의한 부작용으로 고용량을 투여하는 것이 불가능한 경우에 statin과의 병용요법으로 선택될 수 있다.
- Statin과 ezetimibe의 병용투여는 LDL-C 저하에 효과적이고 안전하게 투여가능한 것으로 판단되며 현재 Simvastatin, Atorvastatin 및 Rosuvastatin의 경우 각각 Ezetimibe과의 복합제가 승인되어 시판 중이다. 이들 복합제의 효능과 안전성으로 미루어 보았을 때, 타 statin 대비 HbA1c (당화혈색소) 상승에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 알려져있으며 우수한 LDL-C 저하 효과를 가진 Pitavastatin과 Ezetimibe의 복합제는 보다 안전하고 효과적으로 LDL-C 수치를 저하시킬 것으로 예측된다. 이에 더하여 현재 각각의 약물을 복합제로 투여함으로써 환자의 복약순응도를 개선시킬 것으로 예측된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이상지질혈증 진단기준(2022 이상지질혈증 치료지침, 제5판)

표 2-3. 한국인의 이상지질혈증 진단 기준

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

• 이상지질혈증 치료 기준

표 2-4. 심혈관 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤 목표치

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

* LDL 콜레스테롤 기저치 대비 50% 이상 감소 시키는 것을 동시에 권고

† 연령(여자 ≥45세, 여자 ≥55세), 조기 심혈관질환 발생 가족력, 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치 (<40 mg/dL)

‡ 급성심근경색증은 기저치 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 스타틴을 투약

‡ 표적장기손상(혈부민노, 만성콩팥병(투석사구체여과율 60 mL/min/1.73m² 미만), 망막병증, 신경병증, 좌심실비대) 또는 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자*를 동반한 당뇨병의 경우 LDL 콜레스테롤 목표치 <55 mg/dL 선택적 고려 가능

• 이상지질혈증 약물요법

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

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 각 단일제의 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

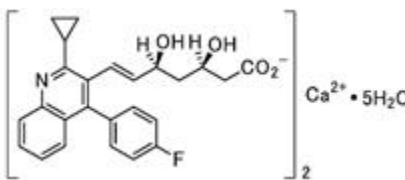
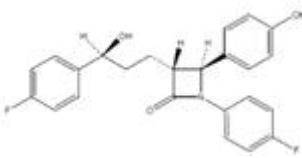
- 임상시험계 획승인 현황

연번	접수번호 승인일 일련번호	임상시험 제목
1 (3상)	20240210210 2025.01.06. 202500006	[JW24302] 이상지질혈증 환자를 대상으로 JW0108+C2407 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 제3상 임상시험

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
피타바스타틴칼슘수화물 (Pitavastatin Calcium Hydrate)	Monocalcium bis (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> 6 <i>E</i>)-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	
에제티미브 (Ezetimibe)	1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-4(4-hydroxyphenyl)-azetidin-2-one	$C_{24}H_{21}F_2NO_3$ 409.42 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 피타바스타틴칼슘수화물(JP)
- 에제티미브

☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☒ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☒ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타) ☒ 건조감량/강열감량/수분 ☒ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 특수시험 ☒ 기타시험(입도, 미생물한도) ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다</i>

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 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>
제제시험 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>

* 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	병포장(HDPE/LDPE)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 차광기밀용기, 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

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

5. 약리작용에 관한 자료

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

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2025.12.22. 품목허가 관련 임상시험 결과보고서 실태 조사 의뢰 (순환신경계약품과-3841호)
- 2026.01.05. 의약품 품목허가 임상시험 실태조사 대상여부 검토결과 알림 (임상정책과-30호)
⇒ 임상시험 실태조사 미대상

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적 자료: 총 1건, 3상 1건

- 이상지질혈증 환자를 대상으로 LDL-C 저하 효과 평가

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성 시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
3상	JW24302	무작위배정, 이중눈가림, 평행, 다기관, 제3상	이상지질 혈증 환자 183명	TLC: 무작위배정 최소 4주전 ~ 임상시험 종료시점 1일 1회 2정 투여 · 시험군 : JW0108+C2407 각 1정 · 대조군 : JW0108 1정 + C2407의 위약 1정	8주	<유효성> 1차 평가변수: 베이스라인 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 2차 평가변수: 4, 8주 시점 지질 지표 변화율 및 변화량	대조군 대비 시험군에서 LDL-C 저하 효과 우월

JW0108 : 피타바스타틴 1mg (리바로정 1mg)
C2407 : 에제티미브 10mg (이지트톨정 10mg)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[JW24302] (Ver1.0, 2025.11.24.)

이상지질혈증 환자를 대상으로 JW0108+C2407 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계, 제 3상 임상시험

- 임상시험 책임연구자: 서울아산병원 심장내과 이철환 교수
- 임상시험실시기관: 서울아산병원 외 13개 기관
- 임상시험 일차목적: 이상지질혈증 환자를 대상으로 JW0108+C2407 병용요법이 JW0108 단독요법 대비 LDL-C 저하 효과가 우월함을 입증
- 임상설계: 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 다기관, 제3상 임상시험

(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



• 주요 선정기준:

스크리닝 선정 기준(Visit 1)

- 1) 서면 동의일을 기준으로 만 19 세 이상인 자
- 2) 이상지질혈증 환자
- 3) 다음의 지질 수치(기관 실험실 검사 결과 기준)를 만족하는 자
 - ① TG < 400mg/dL
 - ② LDL-C ≤ 250mg/dL
- 4) 지질조절제를 투여받고 있는 환자의 경우, 시험자에 의해 의학적으로 타당하게 기존의 지질조절제 투여를 본 임상시험 기간 동안 중지할 수 있다고 판단되는 자
- 5) 본 임상시험 참여에 대해 자발적으로 동의서에 서명한 자

무작위배정 선정기준(Visit 3)

- 1) 도입기용 의약품의 복약 순응도가 70% 이상인 자
- 2) 지질조절제 휴약기를 최소 4 주 이상(fibrate 의 경우 6 주 이상) 실시한 자
- 3) 다음의 지질 수치(중앙 검사실 검사 결과 기준)를 만족하는 자
 - ① TG < 400mg/dL
 - ② LDL-C ≤ 250mg/dL

위험군	분류 기준	LDL-C (mg/dL)
초고위험군	관상동맥질환	≥55
고위험군	중상경화성 허혈뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작, 경동맥질환, 말초동맥질환, 복부대동맥류, 당뇨병(유병기간 10 년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자 [†] 또는 표적장기손상 [‡] 을 동반한 경우)	≥70
당뇨병군	당뇨병(유병기간 10 년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자 [†] 가 없는 경우)	≥100
중등도 위험군	주요 심혈관질환 위험인자 [†] 2 개 이상	≥130
저위험군	주요 심혈관질환 위험인자 [†] 1 개 이하	≥160

* 이상지질혈증 치료지침(2023) 제 5 판 기준에 따름

† 주요 심혈관질환 위험인자

- 연령: 남자 ≥만 45 세, 여자 ≥만 55 세
- 관상동맥질환 조기발명 가족력: 부모, 형제자매 중 남자 만 55 세 미만, 여자 만 65 세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 경우
- 고혈압: Systolic blood pressure (SBP) ≥ 140mmHg 또는 diastolic blood pressure(DBP) ≥ 90mmHg 또는 항고혈압제 투여
- 흡연: 평생 일반담배(권련) 5 갑(100 개비) 이상 흡연
(전자담배의 경우, 전자담배 10 회 흡입(puff)을 일반담배(권련) 1 개비로 환산)
- HDL-C < 40mg/dL
(단, HDL-C ≥ 60mg/dL 인 경우, 주요 위험 인자 개수에서 1 개를 감한다.)

‡ 표적장기손상

: 알부민뇨, 만성콩팥병(estimated glomerular filtration rate(eGFR) < 60mL/min/1.73 m²), 망막병증, 신경병증, 좌심실비대

• 주요 제외기준

- 1) 다음의 병력 또는 수술력/시술력이 확인된 자

- ① 이차성 이상지질혈증
- ② 스크리닝 전 12 주 이내에 발생한 불안정성 협심증, 심근 경색증, 일과성 허혈발작, 뇌혈관 질환, 관상동맥 우회술 또는 관상동맥 중재술
- ③ 근육병증, 횡문근융해증, 유전적 근육질환(병력 또는 가족력), 약물에 의한 근장애
- ④ 스크리닝 시점으로부터 5 년 이내의 악성 종양
- ⑤ 약물 또는 알코올 남용 병력이 있거나 의심되는 자
- ⑥ 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제
- ⑦ 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 유의한 영향을 줄 수 있는 위장관 수술(단, 단순 맹장수술이나 탈장 수술 및 폴립 제거수술 등은 제외)
- ⑧ 임상시험용 의약품의 구성성분 혹은 해당 계열에 대한 과민증

2) 다음의 동반질환이 확인된 자

- ① 중증 심부전(New York Heart Association(NYHA) Class 3, 4) 또는 임상적으로 유의미한 부정맥
- ② 중증의 간장애, 활동성 간질환, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체, 담낭질환
- ③ 중증의 신장애
- ④ 조절되지 않는 갑상선기능저하증
- ⑤ 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 유의한 영향을 줄 수 있는 위장관 질환
- ⑥ 간질성 폐질환

3) Visit 1 에서 다음의 실험실적 검사(기관 실험실 검사 기준) 결과가 확인된 자

- ① Hemoglobin A1c (HbA1c) > 9%
- ② Thyroid stimulating hormone (TSH) > 1.5×Upper limit of normal (ULN)
- ③ Aspartate transaminase (AST) 또는 alanine transaminase (ALT) > 2×ULN
- ④ eGFR < 30 mL/min/1.73 m²
- ⑤ Creatine kinase (CK) > 2×ULN
- ⑥ SBP ≥ 180 mmHg 또는 DBP ≥ 110 mmHg

4) 임상시험 기간 중 병용금기약물 또는 식품(8.4.5.2 항 참조)을 투여해야 하는 자

5) 임부 또는 수유부, 적절한 피임법(임상시험 계획서 8.4.4.1 항 참조) 수행에 동의하지 않는 자

6) 서면동의일 기준 12 주 이내에 다른 임상시험에 참여하여 임상시험용 의약품/의료기기를 투여/시술 받은 자

7) 기타 시험자에 의해 본 임상시험 참여가 부적절할 것으로 판단되는 자

- 식사와 관계없이 1일 1회 경구투여, 가능한 일정 시간(오전) 복용
- 도입기(4주 이상): JW0108의 위약 1일 1회 1정
- 치료기(8주): 무작위배정된 투여군의 임상시험용 의약품 1일 1회 2정

- 임상시험용의약품(위약 제외)(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

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

- 투여군별 기술통계량(시험대상자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하였고, 군 내 베이스라인 대비 변화를 확인하기 위해 정규성 가정 만족 여부에 따라 paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank test로 분석
- 변화율의 군 간 비교는 베이스라인 시점의 LDL-C 수치 및 총화요인인 심혈관질환 위험군 분류를 공변량으로 포함한 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)으로 분석
- 베이스라인(Visit 2) 대비 8주 시점(Visit 5)의 LDL-C 변화율에 대해 시험군이 대조군보다 효과가 크며 p-value가 0.05 미만이면 우월성을 입증한 것으로 판단

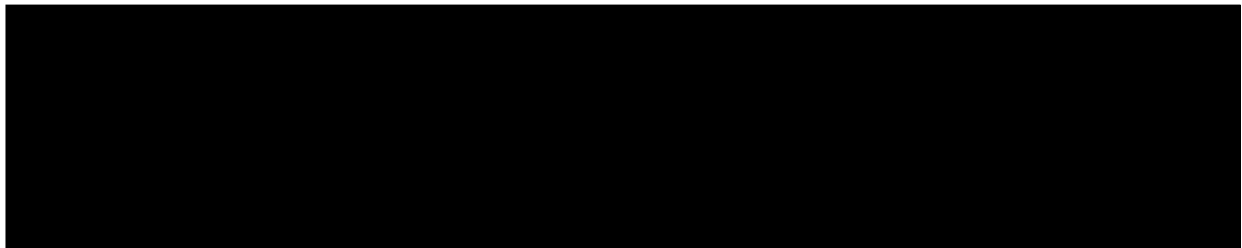
- 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화량
- 베이스라인 대비 4주 시점의 LDL-C 수치 변화율 및 변화량
- 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 지질 지표 변화를 및 변화량
: TC, TG, HDL-C, non HDL-C, Apo B, Apo A-I
- 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 hs-CRP 변화율 및 변화량
- 8주 시점의 목표 LDL-C 수치 도달률

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

*LDL-C 치료목표는 이상지질혈증 치료지침(2023)의 위험도 분류에 따름

- 안전성 평가변수: 이상사례, 실험실적 검사, 활력징후(혈압, 맥박수, 체온), 신체검진, 심전도 검사, AST 또는 ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 인 시험대상자 비율, CK $\geq 5 \times \text{ULN}$ 시험대상자 비율
- 목표 시험대상자 수: 총 106명(각 군당 53명, 중도탈락률 20% 고려)
 - 스크리닝 : 183명
 - 스크리닝 탈락 : 38명(선정/제외기준 위반(34명), 시험대상자 동의철회(4명))
 - 무작위배정된 대상자 수 : 145명
 - 중도탈락 대상자 수 : 8명
 - 완료한 대상자 수: 137명

	PTV+EZE	PTV	Total
스크리닝			183
스크리닝 탈락			38
무작위배정	72	73	145
중도탈락			
동의 철회	1	3	4
선정/제외기준 위반	0	1	1
병용금기 약물 또는 식품 투여	1	0	1
유효성이 불충분한 경우	1	0	1
기타	1	0	1
임상시험 완료	68(94.44)	69(94.52)	137(94.48)
※ 중도탈락 대상자(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)			



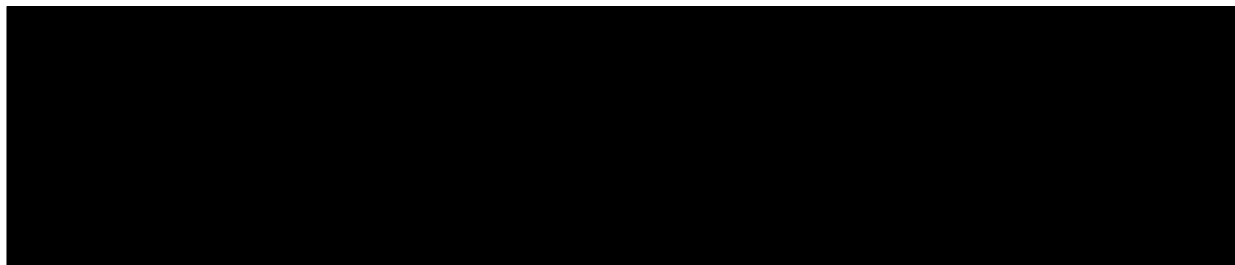
- 분석군:

	PTV+EZE	PTV	Total
무작위배정	72	73	145
Safety Set, n(%)	72 (100)	73 (100)	145 (100)
Full Analysis Set (FAS)	72 (100)	72 (98.63)	144 (99.31)
투여 후 일차 유효성 평가 변수 미수집		1	1

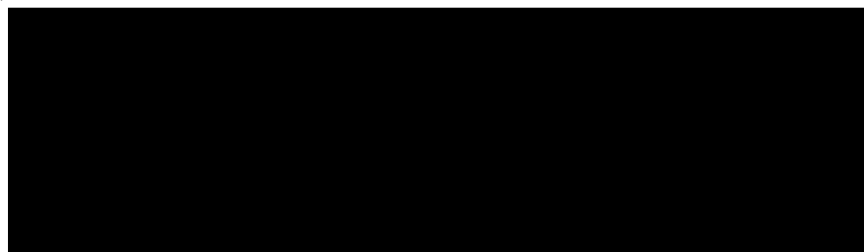
Per Protocol Set (PPS)	60 (83.33)	64 (87.67)	124 (85.52)
무작위배정 오류	6	4	10
중도 탈락	4	3	7
유효성 평가 관련 위반	1	0	1
임상시험용 의약품 투여 오류	0	1	1
기타	1	0	1

※ PPS 군 탈락 대상자(업체 요청에 의해 상세정보 비공개)

1) 무작위배정 오류 10 명:



2) 중도 탈락 7 명:



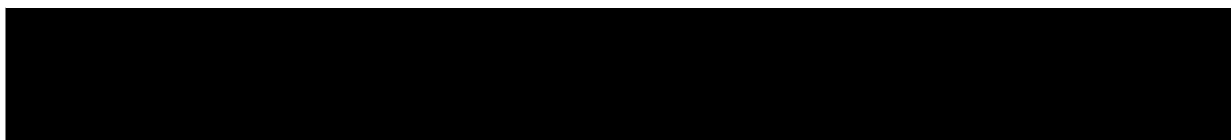
3) 유효성 평가 관련 위반 1 명:



4) 임상시험용 의약품 투여 오류 1 명:



5) 기타 1 명:



- Visit window 위반 대상자 및 중도탈락자 등의 자료 처리(업체 요청에 의해 상세 정보 비공개)
 - 결측치가 발생하는 경우, FAS 유효성 평가변수는 last observation carried forward (LOCF) 방법으로 결측치를 대체한다. 단, 베이스라인 결과를 베이스라인 후 결과로 대체하지 않는다. PPS 분석 및 안전성 분석은 결측치를 대체하지 않고 수집된 대로(Observed Case, OC) 분석한다.
 - 동 임상시험에서의 유효성 평가의 Visit window는 V2(Day -7~-1), V4(Day 22~36), V5(Day 50~64)이며, 이 자료들에 대하여 계획서에 기술된 대로 통계분석에 활용되었음

V2	V4	V5	분석시 Data 처리 결과		시험군 (PTZ+EZE) (N=)	대조군 (PTZ) (N=)
			FAS	PPS		
○	○	X	V5 LOCF 적용	제외		

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

- 복약 순응도(FAS): Treatment period 전체 임상시험용 의약품 복약순응도(%) (업체 요청에 의해 상세 정보 비공개)

복약순응도(%) = 실제 복용한 약의 개수 / 원칙적으로 복용해야 하는 약의 개수 × 100

• 베이스라인 특성(FAS, 144명)

- 성별은 PTV+EZE 군 남성 38.89%(28/72명), 여성 61.11%(44/72명), PTV 군 남성 63.89%(46/72명), 여성 36.11%(26/72명)이었음($p=0.0027$)
- 평균 만 연령($\pm$ SD)은 PTV+EZE 군 64.87 ± 9.28 세, EZE 군 63.04 ± 10.46 세이었으며($p=0.3474$), 연령 범주는 모든 군에서 ‘만 60세 이상 70세 미만’이 가장 많았음(61/144명). 음주여부($p=0.5030$), BMI($p=0.2199$), 흡연 여부($p=0.3993$)는 군 간 유의한 차이가 없었음.
- 신장은 PTV+EZE 군 159.48 ± 7.06 , PTV 군 163.91 ± 9.62 였으며, 체중은 PTV+EZE 군 64.39 ± 9.82 , PTV 군 70.49 ± 14.11 로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(각 $p=0.0020$, $p=0.0115$).
- 적응증 평균 유병기간($\pm$ SD)은 PTV+EZE 군 7.64 ± 5.58 년, PTV 군 7.05 ± 5.97 년이었음($p=0.3426$)
- 과거 병력이 있는 시험대상자는 PTV+EZE 군 16.67%(12/72명, 13건), PTV 군 6.94%(5/72명, 5건)으로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음($p=0.0706$)
- 동반질환이 있는 시험대상자는 PTV+EZE 군 100%(72/72명, 358건), PTV 군 97.22%(70/72명, 331건)으로 군간 유의한 차이가 없었음($p=0.4965$).
- 선행약물을 투여한 시험대상자는 PTV+EZE 군 90/28%(65/72명, 113건), PTV 군 87.50%(63/72명, 113건)로 군 간 유의한 차이가 없었음($p=0.5959$). 가장 많이 투여된 선행약물은 상세 분류 Level 1 기준으로 확인 시, Cardiovascular system 79.86%(115/144명, 134건), Alimentary Tract and Metabolism 18.75%(27/144명, 48건) 등의 순이었고, Level 4 기준으로 Combinations of various lipid modifying agents 50.69%(73/144명, 73건), HMG CoA reductatse inhibitors 22.22%(32/144명, 32건) 등의 순으로 확인되었음.
- 병용약물을 투여한 시험대상자는 PTV+EZE 군 87.50%(63/72명, 287건), PTV 군 86.11%(62/72명, 298건)으로 군 간 유의한 차이가 없었음($p=0.8055$).

<유효성 평가결과>

• 일차 유효성 평가변수: 베이스라인(V2) 대비 8주(V5) 시점의 LDL-C 수치 변화율

- 베이스라인 시점의 LDL-C 수치 및 층화요인(심혈관 질환 위험군 분류)을 공변량으로 포함하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시함

1) PTV+EZE (피타바스타틴 1mg + 에제티미브 10mg) vs. PTV (피타바스타틴 1mg)

- FAS 결과: 베이스라인 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(LS mean $\pm$ SE)은 PTV+EZE군 $-46.87 \pm 1.69\%$, PTV 군 $-30.98 \pm 1.68\%$ 으로, 두 군 간 LDL-C 변화율 차이는 $-15.89 \pm 2.22\%$ 로 통계적으로 유의하였음 [LS mean Diff. (95% CI) -15.89% (-20.29, -11.49), $p<0.0001$]. PTV+EZE 군은 PTV 군 보다 우월하게 LDL-C를 감소시켰음.
- PPS 결과: FAS 결과와 유사하였음($p<0.0001$).

Table 11.2.1 Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) at Week 8 [FAS]

	PTV+EZE (N=72)	PTV (N=72)
LDL-C 변화율 (%)		
Baseline (V2)		
n	72	72
Mean±SD	163.74±31.88	164.10±34.61
Median	162.00	163.00
Min, Max	111.00, 245.00	60.00, 243.00
p-value	0.9482	
Week 8 (V5)		
n	72	72
Mean±SD	84.83±23.21	111.90±30.28
Median	84.00	109.50
Min, Max	42.00, 156.00	47.00, 195.00
Visit 2 대비 Visit 5 변화율		
n	72	72
Mean±SD	-47.48±13.61	-31.39±13.43
Median	-49.42	-31.92
Min, Max	-70.07, -7.93	-56.52, 8.33
ANCOVA		
LSmean±SE	-46.87±1.69	-30.98±1.68
LSmean Diff. (95% CI)	-15.89 (-20.29, -11.49)	
p-value (ANCOVA)	<0.0001	

PTV = Pitavastatin, EZE = Ezetimibe, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, LS Mean = least-square mean, SE = standard error, ANCOVA = analysis of covariance, LDL-C = LowDensity Lipoprotein Cholesterol.

[1] Testing for difference between treatment groups (two sample t-test (t) or Wilcoxon rank sum test (w)).

[2] Testing for difference between treatment groups (ANCOVA model with treatment group as a factor, baseline value and stratification factor(cardiovascular disease risk group) as covariates).

* ANCOVA was performed using the actual cardiovascular disease risk group as a covariate, rather than the stratification factor applied at the time of randomization.

Data Source: Listing 16.2.13.

Report Generated by Program: F_14.2.1 Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) at Week 8 01.SAS

Table 11.2.2. Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) at Week 8 [PPS]

	PTV+EZE (N=60)	PTV (N=64)
LDL-C 변화율 (%)		
Baseline (V2)		
n	60	64
Mean±SD	164.97±32.81	165.05±32.99
Median	162.00	163.00
Min, Max	111.00, 245.00	99.00, 243.00
p-value	0.9892	
Week 8 (V5)		
n	60	64
Mean±SD	82.20±21.78	113.17±30.02
Median	81.00	110.00
Min, Max	42.00, 156.00	59.00, 195.00

	PTV+EZE (N=60)	PTV (N=64)
Visit 2 대비 Visit 5 변화율		
n	60	64
Mean±SD	-49.52±12.31	-31.06±13.73
Median	-50.31	-31.92
Min, Max	-70.07, -8.77	-56.52, 8.33
ANCOVA		
LSmean±SE	-49.36±1.81	-30.99±1.73
LSmean Diff. (95% CI)	-18.37 (-22.92, -13.82)	
p-value (ANCOVA)	<0.0001	

PTV = Pitavastatin, EZE = Ezetimibe, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, LS Mean = least-square mean, SE = standard error, ANCOVA = analysis of covariance, LDL-C = LowDensity Lipoprotein Cholesterol.

[1] Testing for difference between treatment groups (two sample t-test (t) or Wilcoxon rank sum test (w)).

[2] Testing for difference between treatment groups (ANCOVA model with treatment group as a factor, baseline value and stratification factor(cardiovascular disease risk group) as covariates).

* ANCOVA was performed using the actual cardiovascular disease risk group as a covariate, rather than the stratification factor applied at the time of randomization.

Data Source: Listing 16.2.13.

Report Generated by Program: F_14.2.2 Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) at Week 8 01.SAS

- 이차 유효성 평가변수:(업체 요청에 의해 상세 정보 비공개)

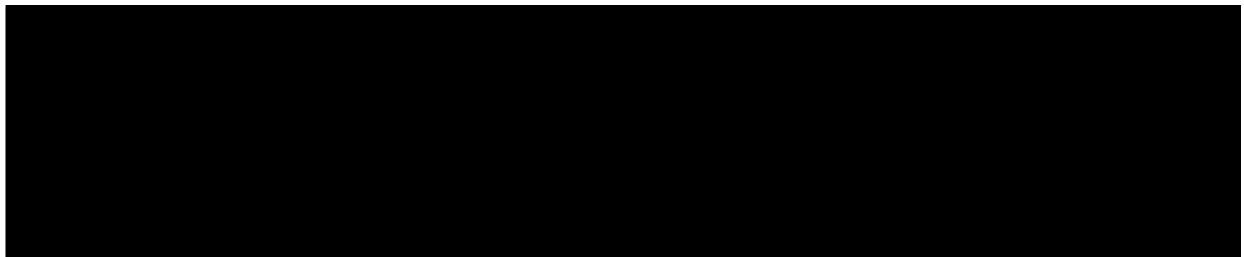
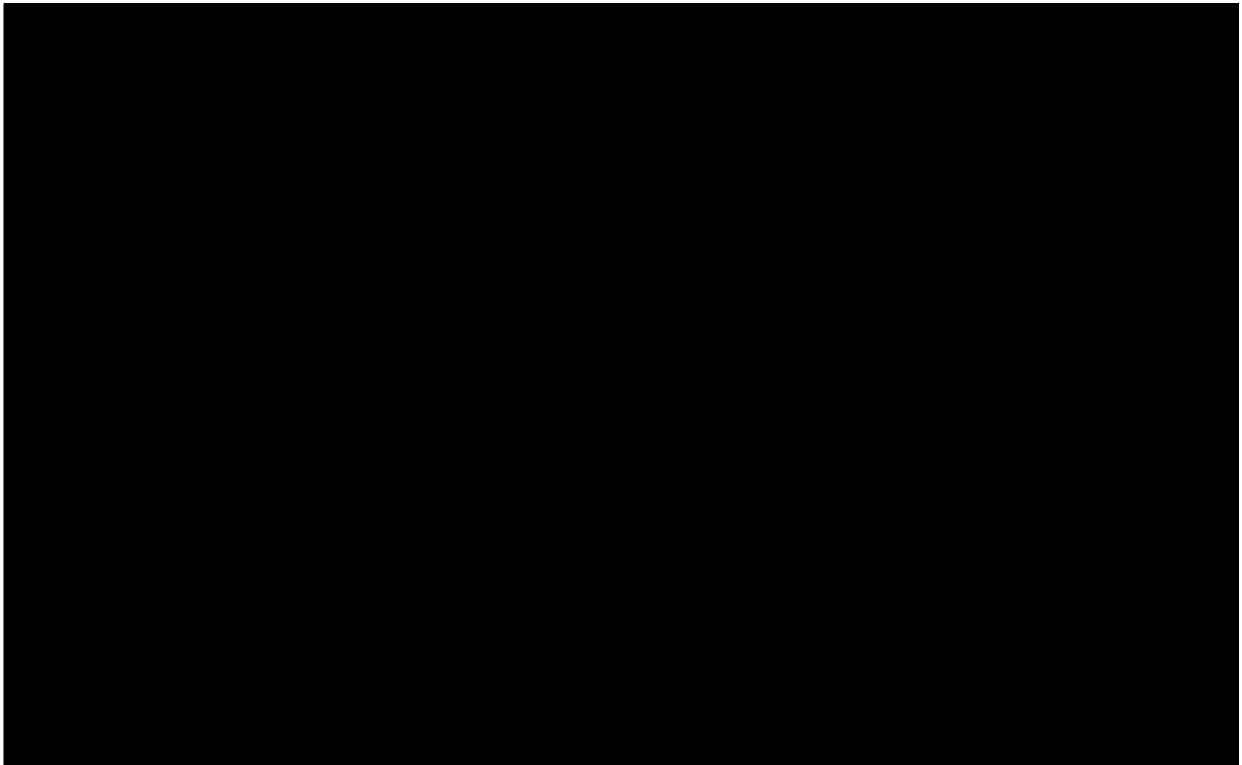
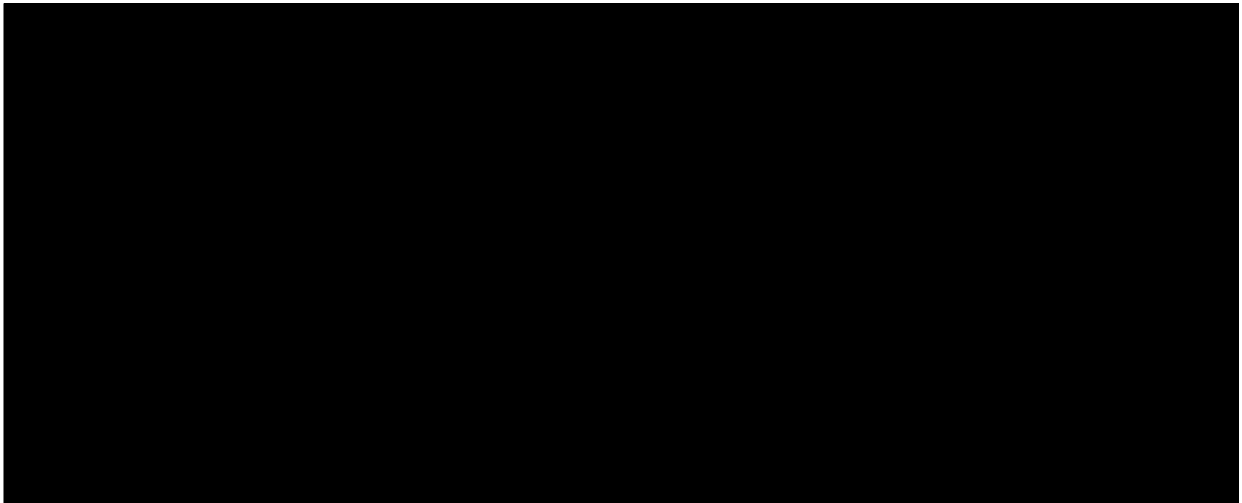


Table. 이차평가변수 결과 요약표(FAS)(업체 요청에 의해 상세 정보 비공개)



〈안전성 평가결과〉(업체 요청에 의해 상세 정보 비공개)



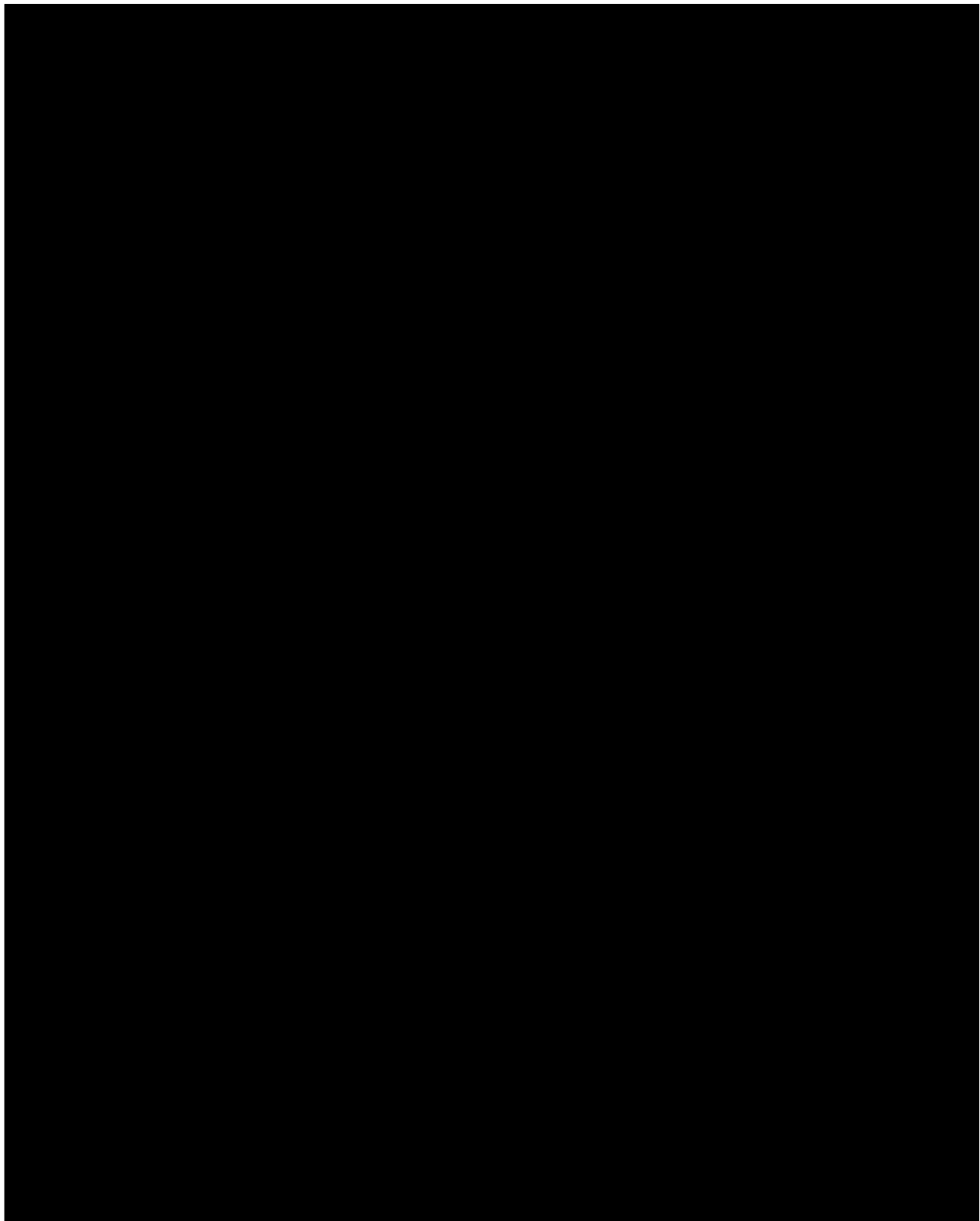


Table 12.2.1 Overall Summary of TEAEs and ADRs [Safety Set]

	시험군 (PTV+EZE) (N=72)	대조군 (PTV) (N=73)	Total (N=145)	p-value
이상사례(TEAE) 발현율, n(%)	12 (16.67)	7 (9.59)	19 (13.10)	0.2067

	시험군 (PTV+EZE) (N=72)	대조군 (PTV) (N=73)	Total (N=145)	p-value
95% CI, (Lower, Upper)	(8.06, 25.27)	(2.83, 16.34)	(7.61, 18.60)	
건수	18	10	28	Chi-square test
약물이상반응(ADR)				
발현율, n(%)	3 (4.17)	0	3 (2.07)	0.1198
95% CI, (Lower, Upper)	(0.87, 11.70)	(0.00, 4.93)	(0.43, 5.93)	Fisher's exact test
건수	3	0	3	
중대한 이상사례(SAE)				
발현율, n(%)	0	2 (2.74)	2 (1.38)	0.4966
95% CI, (Lower, Upper)	(0.00, 4.99)	(0.33, 9.55)	(0.17, 4.89)	Fisher's exact test
건수	0	2	2	
중대한 약물이상반응(SADR)				
발현율, n(%)	0	0	0	-
95% CI, (Lower, Upper)	(0.00, 4.99)	(0.00, 4.93)	(0.00, 2.51)	
건수	0	0	0	
이상사례 결과				
회복됨/해결됨(Recovered/Resolved)	12	10	12	
회복되었으나 후유증이 남음/해결되었으나 후유증이 남음(Recovered/Resolved with sequelae)	0	0	0	
회복중임/해결중임(Recovering/Resolving)	6	0	6	
회복되지 않음/해결되지 않음(Not recovered/Not resolved)	0	0	0	
알 수 없음(Unknown)	0	0	0	
사망(Death)	0	0	0	
이상사례 중증도				
Grade1-경증(Mild)	17	7	24	
Grade2-중등증(Moderate)	1	1	2	
Grade3-중증(Severe)	0	2	2	
임상시험용 의약품과의 인과관계, n(%)				
Related	3	0	3	
Certain	0	0	0	
Probable/Likely	0	0	0	
Possible	3	0	3	
Conditional/Unclassified	0	0	0	
Unassessable/Unclassifiable	0	0	0	
Not Related	15	10	25	
Unlikely	11	9	20	
Not related	4	1	5	

PTV = Pitavastatin, EZE = Ezetimibe, TEAE = treatment-emergent adverse event, ADR = adverse drug reaction, AESI = adverse events of special interest, IP = investigational product.

[1] Testing for difference between treatment groups (chi-square test (c) or Fisher's exact test (f)).

Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.

Severity, relationship and outcome are displayed as 'number of events' and others are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.

Data Source: Listing 16.2.14.

Report Generated by Program: F_14.3.2 Overall Summary of TEAEs and ADRs 01.SAS

Table 12.2.2 Incidence of TEAEs by SOC and PT [Safety Set]

	시험군 (PTV+EZE) (N=72)		대조군 (PTV) (N=73)		Total (N=145)	
	n(%)	건	n(%)	건	n(%)	건
이상사례(TEAE)	12(16.67)	18	7(9.59)	10	19(13.10)	28

	시험군 (PTV+EZE) (N=72)		대조군 (PTV) (N=73)		Total (N=145)	
	n(%)	건	n(%)	건	n(%)	건
이상사례(TEAE) 상세(SOC/PT)						
Skin and subcutaneous tissue disorders (피부 및 피하 조직 장애)	2(2.78)	3	1(1.37)	1	3(2.07)	4
Pruritus (소양증)	1(1.39)	1	1(1.37)	1	2(1.38)	2
Rash (발진)	1(1.39)	2	0		1(0.69)	2
Gastrointestinal disorders (각종 위장관 장애)	1(1.39)	1	2(2.74)	2	3(2.07)	3
Dyspepsia (소화 불량)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Gastroesophageal reflux disease (위 식도 역류질환)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Haematochezia (혈변배설)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Infections and infestations (감염 및 기생충 감염)	2(2.78)	2	1(1.37)	1	3(2.07)	3
Conjunctivitis (결막염)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Nasopharyngitis (비인두염)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Pneumonia (폐렴)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders (근골격 및 결합 조직 장애)	3(4.17)	3	0		3(2.07)	3
Myalgia (근육통)	2(2.78)	2	0		2(1.38)	2
Arthralgia (관절통)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (호흡기, 흉곽 및 종격 장애)	0		3(4.11)	3	3(2.07)	3
Bronchiectasis (기관지 확장증)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Cough (기침)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Tonsillar hypertrophy (편도 비대)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Injury, poisoning and procedural complications (손상, 중독 및 시술 합병증)	2(2.78)	2	0		2(1.38)	2
Arthropod sting (절지동물에 쏘임)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Lip injury (입술 손상)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Investigations (임상 검사)	2(2.78)	2	0		2(1.38)	2
Aspartate aminotransferase increased (AST 증가)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Electrocardiogram T wave inversion (심전도 T파 역전)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Renal and urinary disorders (신장 및 요로 장애)	2(2.78)	2	0		2(1.38)	2
Chronic kidney disease (만성 신장병)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Pollakiuria (빈뇨)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Cardiac disorder (각종 심장 장애)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Acute myocardial infarction (급성 심근경색)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Eye disorders (각종 눈 장애)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Keratitis (각막염)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
General disorders and administration site conditions (전신 장애 및 투여 부위 병태)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Chest discomfort (흉부 불편감)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Metabolism and nutrition disorders (대사 및 영양 장애)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Hyperkalaemia	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Nervouse system disorders (각종 신경계 장애)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Headache (두통)	0		1(1.37)	1	1(0.69)	1
Vascular disorders (각종 혈관 장애)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1

	시험군 (PTV+EZE) (N=72)		대조군 (PTV) (N=73)		Total (N=145)	
	n(%)	건	n(%)	건	n(%)	건
Essential hypertension (본태성 고혈압)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1

PTV = Pitavastatin, EZE = Ezetimibe, TEAEs = treatment-emergent adverse events, SOC = system organ class, PT = preferred term.
MedDRA version: 28.0.

Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.

Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.

Data Source: Listing 16.2.14.

Report Generated by Program: F_14.3.3 Incidence of TEAEs by SOC and PT 01.SAS

Table 12.2.2.2 Incidence of ADRs by SOC and PT [Safety Set]

	시험군 (PTV+EZE) (N=72)		대조군 (PTV) (N=73)		Total (N=145)	
	n(%)	건	n(%)	건	n(%)	건
약물이상반응(ADR)	3(4.17)	3	0		3(2.07)	3
약물이상반응(ADR) 상세(SOC/PT)						
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
(근골격 및 결합 조직 장애)	2(2.78)	2	0		2(1.38)	2
Myalgia (근육통)	2(2.78)	2	0		2(1.38)	2
Investigations (임상 검사)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1
Aspartate aminotransferase increased (AST 증가)	1(1.39)	1	0		1(0.69)	1

PTV = Pitavastatin, EZE = Ezetimibe, ADRs = adverse drug reactions, SOC = system organ class, PT = preferred term.

MedDRA version: 28.0.

Note: Denominator of percentage is the number of subjects in each group.

Adverse events are displayed as 'number of subjects(percentage of subjects) [number of events]'.

Data Source: Listing 16.2.14.

Report Generated by Program: F_14.3.4 Incidence of ADRs by SOC and PT 01.SAS

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 JW0108(피타바스타틴 1mg) 및 C2407(에제티미브 10mg) 병용 요법은 JW0108(피타바스타틴 1mg) 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음
- JW0108 및 C2407 병용 투여군은 피타바스타틴 1mg 투여군 대비 4주 투여 후 LDL-C 변화율(%) 및 변화량, 4주 및 8주 투여 후 TC, Non-HDL-C, ApoB 변화율 및 변화량, TG 변화율에 대해서 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 나타내었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- TEAE 발현율은 13.10%(19/145명)이었으며, 대부분 경증이었음(중등증, 중증 각 2건).
- 약물이상반응은 2.07%(3/145명, 3건)이었으며, 근육통 2건, AST 증가 1건으로 모두 경증으로 보고되었고, 모두 시험군에서 발생하였음
- 중대한 이상사례는 1.38%(2/145명, 2건)이었고, 급성 심근경색, 폐렴 각각 1건으로, 모두 시험약과의 인과관계는 '가능성 적음'으로 확인되었음. 중대한 약물이상반응, 투여 중지를 야기한 이상사례, 사망은 보고되지 않았음
- 혈액화학적 검사, 심전도 검사, 흉부 X-ray 검사, 신체 검사 등 기타 안전성 평가변수에서 일부 이상사례가 보고되었으나, 임상적으로 주목할 만한 추가 위험은 관찰되지 않았음
- 이 외 혈액학적 검사, 요 검사, 활력징후 안전성 평가에서 임상적으로 유의할 만한 결과는 관찰되지 않았고, 안전성 평가 결과 투여군 간 유의한 차이가 없는 것으로 평가됨

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 JW0108(피타바스타틴 1mg) 및 C2407(에제티미브 10mg) 병용 요법은 JW0108(피타바스타틴 1mg) 단독 투여 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음
- JW0108 및 C2407 병용 투여군은 피타바스타틴 1mg 투여군 대비 4주 투여 후 LDL-C 변화율(%) 및 변화량, 4주 및 8주 투여 후 TC, Non-HDL-C, ApoB 변화율 및 변화량, TG 변화율에 대해서 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 나타내었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 리바로젯정2/10, 4/10밀리그램, 제이더블유중외제약(주), 2021.07.28.
- 리바로정1밀리그램, 제이더블유중외제약(주), 2005.01.06.
- 이지트롤정, 한국오가논(주), 2004.07.14.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제이더블유중외제약(주)	허가일	2026-03-12
제품명	리바로젯정1/10밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V5.0
주성분 및 함량	피타바스타틴칼슘/에제티미브 1/10밀리그램		
효능·효과	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 횡문근 용해, 근병증 • 면역-매개 괴사성 근병증 • 간 장애	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사	첨부분서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 중증 근육 무력증 • 혈소판 감소증/혈소판 수 감소 • 간질성 폐 질환	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사	첨부분서
3. 중요한 부족정보		
• 고령자에서의 사용 • 장기 사용 • 간장애 환자 • 신장애 환자	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사	첨부분서
• 소아에서의 사용 • 임부 및 수유부에서의 사용	일반적인 의약품 감시활동	첨부분서

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