

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2015년 1월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	강주혜	최기환

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	제이더블유중외제약(주)	② 문서번호	20140174239 20140174278 20140174285 20140174295(14.10.15.)
③ 제품명	리바로브이정 4/160, 4/80, 2/160, 2/80밀리그램	④ 구분	제조, 전문, 219(기타의 순환계 용약)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중 피타바스타틴칼슘(별규) 4.00mg, 4.00mg, 2.00mg, 2.00mg, 발사르탄(USP) 160.00mg, 80.00mg, 160.00mg, 80.00mg		
⑥ 성 상	<ul style="list-style-type: none"> • 4/160mg: 흰색의 장방형 필름코팅정 • 2/160mg: 분홍색의 장방형 필름코팅정 • 4/80mg: 흰색의 원형 필름코팅정 • 2/80mg: 분홍색의 원형 필름코팅정 		
⑦ 신청효능·효과	<p>이 약은 두 약물(피타바스타틴칼슘, 발사르탄)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.</p> <p>피타바스타틴칼슘 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형, Fredrickson type IIa) 및 혼합형 이상지질혈증 환자(Fredrickson type IIb)의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제</p> <p>발사르탄 1. 본태성 고혈압 2. 심부전 ACE억제제에 불내성(intolerant)인 심부전(NYHA class II ~ IV)</p>		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	<p>3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소</p> <p>증상, 증후 혹은 방사선학적으로 좌심실 부전 및/또는 좌심실 수축 기능 부전을 가진 임상적으로 안정된 환자에서의 심근경색 후 사망 위험성 감소</p>
<p>⑧ 신청용법·용량</p>	<p>이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 피타바스타틴칼슘/발사르탄 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.</p> <p>피타바스타틴칼슘</p> <p>이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다. 성인의 경우 통상 초회용량으로 피타바스타틴칼슘으로서 1회 1~2 밀리그램을 1일 1회 복용한다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4밀리그램까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 증감하며, 이약의 치료효과는 지속적인 투여로 유지된다.</p> <p>발사르탄</p> <p>1. 본태고혈압</p> <p>식사 중 물과 함께 복용하거나 식간에 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예, 아침)에 복용할 것이 권장된다.</p> <p>1) 성인 : 성별, 인종에 상관없이 발사르탄으로서 1일 1회 80 mg 경구투여가 권장된다.</p> <p>혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다.</p> <p>혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 1일 160 mg까지 증량하거나 이노제를 병용투여 할 수 있다. 만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 1일 최대 320 mg까지 용량을 증량할 수 있다.</p> <p>2) 고령자(75세 이상) : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.</p> <p>3) 신장애 환자 :</p> <p>(1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>(2) 크레아티닌청소율 10 ~ 20 mL/min : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.</p> <p>(3) 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자 : 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>4) 혈액 내 체액 부족 환자 : 혈액 내 체액이 부족한 환자의 경우(예, 고용량의 이노제 복용환자로 용량을 감량할 수 없는 경우), 이 약으로</p>

	<p>서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.</p> <p>5) 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자인 경우 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 치료를 시작하며, 1일 80 mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자에게 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>6) 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.</p> <p>2. 심부전</p> <p>성인 : 개시용량은 이 약으로서 1일 2회, 1회 40 mg 경구투여가 권장되며, 1회 80 mg 또는 160 mg까지 증량할 수 있다. 이노제 병용 투여 시 이노제의 용량감소를 고려해야 된다. 1일 최대 투여 용량은 320 mg으로 분할 투여한다. 이 약은 ACE억제제와 베타차단제와의 3중 병용투여는 권장되지 않는다.</p> <p>3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소</p> <p>성인 : 심근경색 발현 후 12시간 이내에 투여를 시작할 수 있다. 개시용량은 이 약으로서 1회 20 mg씩 1일 2회로 시작하는 것이 권장되고, 이후 수 주에 걸쳐 이 약을 1회 40 mg, 80 mg, 160 mg을 1일 2회 투여하는 방식으로 환자의 내약성을 고려하여 용량을 증량한다.</p> <p>저혈압 증상 또는 신부전이 나타날 경우 감량을 고려한다.</p> <p>심근경색 후 다른 투여법(예, 혈전용해제, 아세틸살리실산, 베타차단제 및 스타틴 계열 약물)으로 치료 중인 환자에게도 이 약을 투여할 수 있다. 그러나 ACE억제제와의 병용은 권장되지 않는다.</p> <p>4. 신장애 환자 : 크레아티닌청소율 10 mL/min 이상인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>5. 간장애 환자 : 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 1일 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 1일 80 mg 이상을 투여하는 경우, 용량 증량 시 치료의 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야 한다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자인 경우 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>6. 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.</p> <p>피타바스타틴칼슘과 발사르탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p>
<p>⑨ 신청저장방법 및 사용(유효)기간</p>	<p>차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월</p>

⑩ 기원 및 개발경위	<ul style="list-style-type: none"> 고혈압 치료제로 사용되는 발사르탄과 고지혈증 치료제로 사용되는 피타바스타틴을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이고자 함
⑪ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> 발사르탄: Angiotensin II receptor antagonist (ARB)로 angiotensin의 작용을 억제하여 혈관을 이완하고 혈압을 낮춤 피타바스타틴: 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매 하는 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함
⑫ 국내외 사용현황	<p><국내 사용 현황></p> <p>1) 주성분 단일제</p> <ul style="list-style-type: none"> 한국노바티스(주) “디오반필름코팅정 40,80,160,320mg” (허가 01.10.16/ (40mg) 04.01.07/ (320mg) 07.03.28) <ul style="list-style-type: none"> - 주성분 : 발사르탄 - 효능·효과 : 본태고혈압, 심혈관 질환의 위험성 감소 - 용법·용량 : 성인 1일 1회 40 ~ 320mg 제이더블유중외제약(주) “리바로정 1, 2, 4mg” (허가 05.1.6/(4mg)12.5.31) <ul style="list-style-type: none"> - 주성분 : 피타바스타틴칼슘 - 효능·효과 : 원발성 고콜레스테롤혈증 등 - 용법·용량 : 성인 1일 1회 1 ~ 4mg <p>2) 고혈압/고지혈증 복합제</p> <ul style="list-style-type: none"> 한국화이자제약(주), “카듀엣정(주성분 : 암로디핀베실산염 /아토르바스타틴칼슘)” (2004.11.23.) 한미약품(주), “로벨리토정(주성분 : 이르베사르탄/아토르바스타틴칼슘)” (2013.9.27.) (주)엘지생명과학, “로바티탄정(주성분 : 발사르탄/ 로수바스타틴칼슘)” (2013.10.10.) 대웅제약(주), “올로스타정(주성분 : 올메사탄메독소밀/로수바스타틴칼슘)” (2013.7.10.) 유한양행, “듀오웰정(주성분 : 텔미사르탄/로수바스타틴칼슘)”(2014.10.31.)
⑬ 관련조항	<p>의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제2조제8호, 제5조제2항</p> <p>[별표] II.자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감</p>
⑭ 검토결과	시정적합
<p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

붙임 1. 시정사항 - 제이더블유중외제약(주), 리바로브이정 4/160밀리그램 외 3품목

허가 신청 사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

□ 용법용량

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 피타바스타틴칼슘/발사르탄 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. 이 약은 1일 1회 아침 식후 복용하도록 한다.

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

피타바스타틴칼슘

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다. 성인의 경우 통상 초회용량으로 피타바스타틴칼슘으로서 1회 1~2 밀리그램을 1일 1회 복용한다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4밀리그램까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 증감하며, 이약의 치료효과는 지속적인 투여로 유지된다.

발사르탄

(이하 생략)

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(‘임부 및 수유부에 대한 투여’ 항 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 중증의 간장애 환자, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체 환자
- 4) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소수치의 지속적 상승이 있는 환자

- 5) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 6) 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 10 mL/min 미만)(사용경험이 없다.)
- 7) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
- 8) 당뇨병이나 중증도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
- 9) 사이클로스포린을 투여중인 환자
- 10) 근육병증 환자
- 11) 소아(사용경험이 없다.)
- 12) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

- 1) 고령자
- 2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
- 3) 경증 ~ 중등도 간장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(피타바스타틴칼슘은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)
- 4) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
- 5) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
- 6) 고용량의 이뇨제 투여와 같은 나트륨 또는 체액 부족 환자(이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다.)
- 7) 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증 환자(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.)
- 8) 심부전 또는 심근경색 후 환자 : 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성화에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 ACE억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
- 9) 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.)
- 10) 갑상선기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장

해 병력이 있는 환자

- 11) 혈액투석 중인 환자, 엄중한 감염 요법 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 증량을 하는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 한다.)
- 12) 수술 전 24시간 이내의 환자
- 13) 알코올 과다섭취 환자
- 14) 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (횡문근융해증이 나타나기 쉽다.)
- 15) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE 억제제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
- 16) 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. 이상반응

고혈압과 이상지질혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 172명의 환자들을 대상으로 피타바스타틴칼슘과 발사르탄의 병용투여에 대한 임상시험을 수행한 결과, 병용투여로 인한 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 대부분의 이상반응은 경증 혹은 중등도였다. 임상시험에서 약물과 관련 있는 이상반응은 다음과 같다.

	피타바스타틴칼슘/ 발사르탄 병용투여군 (n=68)	피타바스타틴칼슘 단일제군 (n=29)	발사르탄 단일제군 (n=37)	위약군 (n=38)
두통	2.94%	3.45%	2.70%	2.63%
소화불량	0%	3.45%	5.41%	0%
구역	1.47%	0%	2.70%	0%
혈청AST 상승	0%	0%	2.70%	0%
가슴불편감	1.47%	0%	0%	0%
땀증가	1.47%	0%	0%	0%

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

○ 피타바스타틴칼슘에서 수집된 정보

- 1) 임상시험에서, 886례 중 197례(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자타각증상 이상반응은 50례(5.6%)이며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상검사치와 관련된 이상반응은 167례(18.8%)이며 주요한 것은 γ -GT상승, 혈장 크레아틴포스포키나제(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청AST(GOT) 상승 등이었다(일본승인시). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 1,210례(6.0%)에서 이상반응이 인정되

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

- ① 횡문근융해증(빈도불명) : 근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 중증의 신장애가 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- ② 근육병증(Myopathy, 빈도불명) : 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- ③ 간기능장애, 황달(0.1%미만): AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승등을 수반하는 간기능장애, 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 두드러기, 홍반이 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 -GT상승, ALP상승, LDH상승이 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 혈소판감소, 과립구감소, 백혈구감소, 호산구증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콕스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.
- ⑩ 신장 : 드물게 빈뇨, BUN상승, 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 근경련이 나타나며 때때로 CPK상승, 근육통, 탈력감이 나타날 수 있다.
- ⑬ 기타 : 드물게 두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flash vision), 난청, 뇨잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상이 나타나며, 때때로 권태감, 항핵항체의 양성화가 일어날 수 있다.

2) 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)

3) 국내 시판 후 조사결과

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

① 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.19%(124명/5,659명, 171건)로, 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 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 혈압상승 0.07%(4명/5,659명, 4건), 피부저림 및 가슴불편감 각각 0.02%(1명/5,659명, 1건)이었다.

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

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

○ 발사르탄에서 수집된 정보

1) 고혈압 환자

이 약으로 치료받은 고혈압 환자 2,316명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생율을 비교하였다. 다음 이상반응 표는 12주 이상 동안 여러 용량의 발사르탄(10 ~ 320 mg)으로 치료받은 10개의 임상시험을 바탕으로 한 것으로 2,316명 중 1,281명 및 660명이 각각 80 mg, 160 mg을 투여 받았다. 이상반응 발생율은 이 약의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관했기 때문에 1 % 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.

기타 : 1 % 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발적, 성욕감퇴, 어지럼(vertigo) 등이며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

	발사르탄 n=2,316(%)	위약 n=888(%)
두통	9.8	13.5
어지럼(dizziness)	3.6	3.5
바이러스 감염	3.1	1.9
상부기도 감염	2.5	2.4
기침	2.3	1.5
설사	2.1	1.8
피로	2.1	1.2
비염	2.0	2.3
부비동염	1.9	1.6
배통(요통)	1.6	1.4
복통	1.6	1.0
구역	1.5	2.0
인두염	1.2	0.7
관절통	1.0	1.0

2) 심부전 환자

발사르탄 심부전 연구(Val-HeFT)의 4개월을 포함한 단기간의 이중맹검 연구에서 다음의 약물관련 이상반응이 위약치료 환자보다 발사르탄 치료 환자에서 빈번하게 1 % 이상의 발생률로 관찰되었다. :

어지럼, 저혈압, 기립어지럼, 기립저혈압, 피로, 설사, 두통, 구역, 신기능 손상, 고칼륨혈증, 모든 환자는 심부전을 위해 이뇨제, 디기탈리스, 베타차단제 또는 ACE억제제를 포함한 다중요법으로 치료 받았다.

Val-HeFT의 장기 데이터에서 단기 연구동안 이미 알려진 것 이외의 다른 이상반응은 나타나지 않았다.

3) 심근경색 후 환자

심근경색 후 고위험 환자군에 대해 발사르탄, 캅토프릴 및 발사르탄과 캅토프릴을 장기 투여 시 각각의 유효성 및 안전성을 비교한 다국적, 다기관, 이중맹검, 무작위, 대조약 비교평행 그룹 연구인 VALIANT 결과 발사르탄의 안전성은 해당 인구군(예, 심부전 환자)과 약물 자체 성질, 심혈관계 위험요소, 심근경색 후 상태에서 치료받은 환자들의 임상적 진행 상황 등에 부합하였다.

중대한 이상반응은 주로 심혈관계 반응이었으며, 일반적으로 내재 질환과 연관되어 있었다. 이는 일차적 평가 지표였던 모든 원인에 의한 사망률 결과에도 반영된다. 시험 약물과의 연관성이 의심되는, 빈도가 0.1 % 이상이며 발사르탄 투여군에서 캅토프릴 투여군보다 더 흔하게 나타나는 치명적이지 않은 중대한 이상반응은 고칼륨혈증, 기절, 심부전, 저혈압, 혈관 신경부종, 신기능 손상에 관련된 반응들이었다.

이상반응으로 인해 투약을 완전히 중단한 환자의 비율은 발사르탄 투여군에서 5.8 %. 캅토프릴 투여군에서 7.7 %였다.

4) 실험실적 검사

① 이 약을 투여받은 환자 0.8 %, 0.4 %에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20 %이상 감

소했다. 대조적으로 위약투여군 0.1 %에서도 적혈구용적, 헤모글로빈 감소가 나타났다.

- ② ACE억제제로 치료받은 환자의 1.6 %에서 호중구감소증이 관찰된 반면 이 약으로 치료 받은 환자에서는 1.9 %에서 관찰되었다.
- ③ 고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상당한 증가가 관찰되었는데 ACE억제제로 치료받은 환자에서는 각각 1.6 %, 6.4 %, 12.9 % 증가가 관찰된 반면 이 약으로 치료받은 환자에서는 각각 0.8 %, 4.4 %, 6 % 증가하는 것이 관찰되었다. 발사르탄을 투여 받는 본태고혈압 환자는 특별한 실험실적 수치 모니터링이 필요하지 않다.
- ④ 심부전 환자에서 50 %이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(0.9 %)보다 발사르탄 치료그룹(3.9 %)에서 더 많이 관찰되었다. 또한 20 %이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(5.1 %)보다 발사르탄 치료그룹(10 %)에서 더 많이 관찰되었다. 심부전 연구에서 BUN의 50 % 이상 증가는 위약 그룹(6.3 %)보다 발사르탄 치료그룹(16.6 %)에서 더 많이 관찰되었다.
- ⑤ 임상검사치에 대한 영향
때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

5) 외국의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다.

- ① 심부전, 부정맥, 졸음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감
- ② 매우 드물게 혈관부종, 발적, 가려움, 혈청병, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신기능 손상, 실신, 비출혈, 간염, 부정맥
- ③ 간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타나는 일이 있으므로, 이러한 경우에는 투여를 중지하고, 부신피질 호르몬제의 투여 등, 적절한 처치를 행하여야 한다.
- ④ 저혈당 : 특히, 당뇨병 치료 중인 환자에서 저혈당 증세가 나타나는 경우가 있기 때문에, 관찰을 충분히 하여 탈진감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하여야 한다.
- ⑤ 혈관부종(얼굴, 입술, 인두, 혀 부종 등이 증상), 간염, 심부전과 같은 이상반응이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ⑥ 고칼륨혈증 : 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
- ⑦ 쇼크, 실신, 의식 소실 : 쇼크, 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석 중 엄격한 소금 감소 요법, 이뇨제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
- ⑧ 횡문근융해증 : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈

상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

⑨ 이 외 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.

⑩ 수포성 피부염 (빈도 불명)

6) 국내 시판후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1171명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 7.00 % (82/1171례)로 보고되었으며 이중 3.07 % (36/1171례)가 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사되었다. BUN증가가 0.85 % (10/1171례)로 가장 많았고, 그 다음은 두통, 어지럼, 기침이 각각 0.43 % (5/1171례), 부종 0.17 % (2/1171례), 경직, 무력 0.09 % (1/1171례)의 순으로 나타났다.

시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 빈혈, 이명이 각각 2례, 긴장항진, 운동기능 감소증, 혼미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

○ 피타바스타틴칼슘

- 1) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.
- 2) 투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압·흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려한다.
- 3) 투여 중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 4) 간장애가 있는 환자에게 투여할 경우에는 개시투여량을 1일 1mg으로 하고 최대투여량은 1일 2mg으로 한다.
- 5) 이 약은 투여량의 증가에 따라 횡문근 융해증과 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4mg까지 증량할 경우 CK상승, 미오글로빈뇨, 근육병증 및 탈력감 등과 같은 횡문근 융해증 전구증상에 주의해야 한다.
- 6) 아미노전이효소수치가 상승할 수 있으므로 투여전 및 투여중 간기능 검사를 실시해야 한다. 간기능검사는 투여개시일로부터 12주 이내에 1회 이상, 그 이후에는 정기적(6개월에 1회 등)으로 실시한다. 혈청 아미노전이효소수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 신속하게 자주 실시한다.
- 7) 골격근 : 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근염 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근염의 임상적 증후나 CPK치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.
- 8) 이 약은 Fredrickson type I, III, IV, V 형에 대하여 연구된 바 없다.
- 9) 기능적 LDL 수용체 결핍인 동형 가족형 고콜레스테롤혈증에 대하여 연구된 바 없다.
- 10) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같

은 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.

- 11) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

○ 발사르탄

- 1) 이 약의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
 - (1) 혈액 투석중인 환자
 - (2) 이노제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
 - (3) 엄격한 염분 제한 중인 환자
- 2) 고용량의 이노제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이노제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
- 3) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
- 4) 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 발사르탄 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 이 약 투여 시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.
- 5) 이 약을 투여 받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속

적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신II수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 이 약에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다. 심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중 요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다. 몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이노제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.

- 6) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.
- 7) 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.
- 8) 다른 혈압강하제와 마찬가지로 강압작용에 의해 어지럼, 휘청거림 등이 나타날 수 있으므로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의해야 한다.

6. 상호작용

피타바스타틴칼슘 4mg과 발사르탄 320mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험결과, 피타바스타틴칼슘 존재 하에서 발사르탄의 약동학은 영향을 받지 않았다. 발사르탄 존재 하에서 피타바스타틴칼슘의 AUC는 영향을 받지 않았으나, Cmax는 11% 정도 감소(Cmax: 0.89, 90% 신뢰구간, 75%~106%) 하였다.

다른 약물들과 피타바스타틴칼슘/발사르탄의 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 피타바스타틴칼슘과 발사르탄 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 피타바스타틴칼슘

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

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

- 각증상(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) 피브레이트계 약물(예, 겐피브로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계 없이 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 이 약의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스티라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

○ 발사르탄

- 1) 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.

시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로르티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다. 시메티딘과 병용 시, 발사르탄의 전신 노출이 증가할 수 있으며, 글리벤클라미드와 병용 시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있다. 이 약은 유의성 있는 정도까지 대사되지 않기 때문에 임상적으로 CYP-450 효소계의 대사유도나 대사저해에 의한 약물간 상호작용이 나타나지는 않을 것으로 예측된다. 이 약은 혈장단백에 대해 높은 결합력을 보였지만 생체 내 연구에 의하면 디클로페낙, 푸로세미드, 와르파린과 같이 단백질결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용도 나타내지 않았다.

- 2) 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로라이드)나 칼륨보충제 또는 칼륨함유 염류제 혹은 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물(예, 헤파린) 병용 시 혈중 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈중 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다.
- 3) 안지오텐신 II 수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(NSAID)(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(> 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용 시 혈압강하 효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용 시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.
- 4) 리튬제제와 ACE 억제제 또는 이 약을 포함한 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬

독성의 위험이 증가할 수 있다

- 5) 전달체(transporters) : 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
- 6) 안지오텐신 수용체 길항제, ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교 시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <math><60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2</math>)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

○ 피타바스타틴칼슘

- 1) 이 약과 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.

○ 발사르탄

- 1) 이 약의 안지오텐신II수용체 길항제 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상 등이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 안지오텐신II수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경험이 있

는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

- 2) 이 약이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 실험에서 유즙 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유 중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.
- 3) 이 약이 사람의 생식능에 대한 영향에 대한 정보는 없다. 랫트에 대한 시험에서 발사르탄의 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아 등에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. (사용경험이 없다)

9. 고령자에 대한 투여

- 1) 고령자인 경우 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않다고 보기 때문에, 저용량으로부터 투여를 시작하는 등, 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 이상반응이 나타난 경우에는 감량하는 등 주의하여야 한다.
- 2) 고령자에 대한 약물동태 시험에서 발사르탄의 혈중농도가 비고령자에 비해 높은 것으로 나타났다. 고령자에서 피타바스타틴칼슘에 의해 횡문근융해증이 나타나기 쉽다는 보고가 있다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식저하, 순환허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감 신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용 직후라면 구토를 유도하거나 활성탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

12. 기타

○ 피타바스타틴칼슘

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.

○ 발사르탄

다수 종의 동물을 이용한 전임상 안전성 실험에서 생식독성을 제외하고는 전신 독성 혹은

특정 장기에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600 mg/kg/day를 투여한 랫트의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연됨이 관찰되었다. 전임상 안전성 결과는 주로 약물의 약리학적 성질에 부합하였으며 임상적인 유의성은 없었다. 변이원성, 염색체이상유발성, 발암성은 나타나지 않았다.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 - 제이더블유중외제약(주), 리마로브이정 4/160밀리그램 외 3품목

○ **관련규정** : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제25조제2항

[별표1] II.자료제출의약품, 7. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

제출자료 구분	자료번호																		비고			
	1	2		3				4				5				6		7		8		
		가	나	가 1)	나 2)	가 1)	나 2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나
제출범위	○	해 당 없 음	해 당 없 음	×	×	○	×	△	△	×	×	×	×	○	×	×	-	○	×	○	○	주2 주4
제출여부	○	해 당 없 음	해 당 없 음	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	-	○	×	○	○	

면제여부 : 신청 효능효과는 새로운 효능군에 속하지 않으므로 효력시험자료는 면제 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 고혈압 치료제로 사용되는 발사르탄과 고지혈증 치료제로 사용되는 피타바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목임.
- 고혈압과 고지혈증 동반 환자를 대상으로 동 품목의 치료적 확증임상시험 결과 혈압강하 및 LDL-C 감소에 대한 치료효과 및 안전성을 입증하였음
- 시판후 조사시 동 품목의 장기투여조사대상자의 비율을 높여 간 효소 수치 상승 및 적혈구, 헤마토크릿 수치 감소, HbA1c 증가 등에 대해 집중모니터링 필요할 것으로 판단됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

- 고혈압 치료제로 사용되는 발사르탄과 고지혈증 치료제로 사용되는 피타바스타틴을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이고자 함

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 피타바스타틴칼슘 : 별첨규격(성상, 확인, 선광도, 순도, 수분, 함량)
- 발사르탄 : USP 규격
- 기준 및 시험방법: 성상, 확인, 용출, 유연물질, 제제균일성, 함량

3. 안정성에 관한 자료

- 신청사항: 차광기밀용기, 실온(1~30°C), 제조일로부터 36개월
- 제출자료: 장기보관 24개월, 가속보관 6개월
→ 검토결과 '제조일로부터 24개월'로 시정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 독성시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	study #	GLP 준수
단회투여 독성시험	SD 랫드	경구	단회	V/P 250mg(V238.1+P12.48)/kg/일 V/P 500mg(V476.19+P24.95)/kg/일 V/P1000mg(V952.38+P47.62)/kg/일 V/P2000mg(V1904.76+P95.24)/kg/일 대조군 DMSO * 군당 암수 각각 5마리	10-RA-145	○ (캠온)
반복투여 독성시험	SD 랫드	경구	4주	V7.44+P0.39 mg/kg/일 V29.76+P1.56 mg/kg/일 V119.05+P6.24 mg/kg/일 V 119.05 mg/kg/일 P 6.24 mg/kg/일 대조군 DMSO 대조군 멸균주사용수 * 군당 암수 각각 10마리(단일제군 및 고용량군 15마리, 회복군포함)	10-RR-147	○
				-	-	

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- SD 랫드를 이용하여 시험물질인 발사르탄/피타바스타틴칼슘 20:1 현탁액을 단회경구투여 시 나타나는 독성반응을 평가하였음
- 투여군은 발사르탄/피타바스타틴칼슘 250(238.1+12.48), 500(476.19+24.95), 1000(952.38+49.90), 2000(1904.76+99.81)mg/kg/day 투여군 및 대조군(DMSO)의 5군으로 하고, 군당 암수 각각 5 마리씩 4주간 경구 투여하였음
- 발사르탄/피타바스타틴칼슘 투여군 모두 암수에서 사망례는 관찰되지 않았으며, 부검소견에서도 투여물질에 기인한 변화는 관찰되지 않았음. 일반증상 관찰결과 전투여군에서 입모가 관찰되었고, 500(476.19+24.95)mg/kg/day 이상에서 유연(salivation)이 관찰되었고, 투여 후 1시간 이내에 회복되었으며, 체중변화의 이상은 관찰되지 않음
- 개략의 치사량은 암수 모두 2000(1904.76+99.81)mg/kg을 상회하는 것으로 판단됨

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

① 4주 경구 반복투여 독성시험 및 4주 회복시험

- SD 랫드를 이용하여 발사르탄/피타바스타틴을 4주간 반복 경구투여 시 나타나는 독성반응을 평가하였음
- 군구성은 발사르탄/피타바스타틴 V7.44+P0.39, V29.76+P1.56, V119.05+P6.24mg/kg/day 투여군, 발사르탄 119.05mg/kg/day 단독군, 피타바스타틴 6.24mg/kg/day 단독군, DMSO 대조군 및 멸균주사용수 대조군 등 총 7군으로 하고, 군당 암수 각각 10 마리씩 4주간 경구 투여하였음
- 복합제투여군, 발사르탄 및 피타바스타틴 단독군 모두 암수에서 사망례 및 일반증상의 이상은 관찰되지 않았음
- 체중, 사료섭취량, 물 섭취량 측정 결과, 발사르탄 단독군 및 복합제 고용량군에서 유사하게 통계적으로 유의한 체중증가억제 또는 억제경향이 관찰됨
- 혈액학적 검사 결과, 수컷 발사르탄 단독군 및 복합제 투여군에서 RBC, HCT, HGB, HDW, WBC가 통계적으로 유의하게 낮거나 낮은 경향이 관찰됨
- 혈액생화학적 검사 결과, 수컷 시험물질 투여군에서 AST, ALT, ALP, CHO 증가, 암컷 피타바스타틴군 및 복합제 고용량군에서 ALT, ALP, CHO 증가하였음. 복합제 고용량군은 단독군 대비 AST, ALT, ALP 및 CHO가 높았음
- 장기중량 측정 결과, 수컷 복합제 고용량군 및 발사르탄 단독군에서 전립샘의 절대 및 상대 중량 감소, 고환 및 신장의 절대 및 상대 중량 증가가 관찰되었고, 암수 복합제 고용량군 및 발사르탄 단독군에서 가슴샘, 비장, 심장의 절대 및 상대중량 감소가 관찰되었

- 음. 수컷 복합제 고용량군에서 단독군 대비 전립샘의 절대 및 상대중량이 낮았음
- 부검소견으로, 복합제 고용량군 암수 각 1 및 2례에서 위의 비샘위 부위의 전체적으로 연한 노란색조변색과 불규칙한 표면 및 일부 상피조직 탈락이 관찰됨
- 조직병리학적 검사결과, 피타바스타틴 단독군 및 복합제 고용량 군에서 비샘위의 편평상피세포 과형성, 과각화증, 미란 및 주위조직 염증이 관찰됨
- 동 시험에서 복합제의 NOAEL(무독성량)은 암수 모두 V119.065+P6.24mg/kg/day였으며, 복합제 투여군이 단독군 대비 혈액생화학적 수치(AST, ALT, ALP, CHO), 전립샘의 중량, 비샘위부 이상변화가 더 증가하였고, 나타난 변화들은 4주 회복기간 동안 모두 정상으로 회복되었음.
- 복합제투여군이 단독군 대비 일부 항목에서 변화가 증가하였으나 독성학적으로 유사 또는 상승하였는지의 여부를 판단하기에 무리가 있음.

- 실험실검사 이상 확인결과, 간 효소수치 비정상 비율은 각 단일제와 복합제가 유사하게 발생하였으나, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크릿에서 각 단일제 대비 복합제에서 비정상 수치가 높게 나타났음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회 및 4주 반복투여독성시험 결과, 복합제투여군에서 특이한 이상반응은 발현되지 않음. 단, 복합제 고용량군에서 특히 각 단일 성분 투여군보다 ALT, AST, ALP 등 혈액화학적 검사 일부 항목에서 변화가 증가하는 소견을 보였음.
- 두 주성분의 표적독성장기가 상이하고, 대사경로가 서로 상이하어 주성분간의 상호영향이 적을 것으로 판단됨. 또한 약물상호작용 임상시험에서 두 성분간 상호작용이 없고, 3상 임상시험 결과에서 보고된 이상반응 결과에서도 단일제 투여군과 복합제 투여군간 차이가 나타나지 않으므로, 독성학적 우려는 없을 것으로 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 약물상호작용시험(CWP-PTV-101): 적합
- 생체이용률시험(JW-PTV-102B): 적합
- 치료적확증임상시험(CWP-PTV-301): 임상제도와 임상시험 수시점검 완료

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 3건, 1상 2건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 생체이용률시험(JW-PTV-102B): 약효동등성과 검토 결과, 적합

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과									
§ Clinical Pharmacology													
1. [JW-PTV-102B CSR (v.1.0)] 건강한 남성 자원자를 대상으로 피타바스타틴 4mg과 발사르탄 160mg 병용투여군과 리바로복합정 단독투여군 간에 약동학을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 3X3 교차설계 임상시험(2014.02.27 승인)													
1상	-만 20~45세의 건강한 성인자원자 -54명 (무작위배정) -54명(1기 투여) -45명(시험완료) -9명 (중도탈락)	- 대조약과 시험약의 경구투여 1. 대조약 a. 리바로®정 2mg 2정 (JW중외제약㈜) b. 디오반®정 160mg(한국노바티스㈜): 1 정 2. 시험약 리바로정4/160mg (JW중외제약㈜) -단회투여(휴약기간 14일 후 교차투여)	-분석대상: 피타바스타틴, 발사르탄 -평가변수 : 피타바스타틴의 AUC _t , C _{max} 발사르탄의 AUC _t , C _{max}	-생물학적동등성 입증(피타바스타틴)									
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>기하평균의 비</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>1.052</td> <td>0.958 ≤ δ ≤ 1.154</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>0.996</td> <td>0.953 ≤ δ ≤ 1.040</td> </tr> </tbody> </table>		기하평균의 비	90% CI	C _{max}	1.052	0.958 ≤ δ ≤ 1.154	AUC _t	0.996	0.953 ≤ δ ≤ 1.040
					기하평균의 비	90% CI							
				C _{max}	1.052	0.958 ≤ δ ≤ 1.154							
AUC _t	0.996	0.953 ≤ δ ≤ 1.040											
-생물학적동등성 입증(발사르탄)													
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>기하평균의 비</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>1.153</td> <td>1.065 ≤ δ ≤ 1.249</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>1.062</td> <td>0.987 ≤ δ ≤ 1.143</td> </tr> </tbody> </table>		기하평균의 비	90% CI	C _{max}	1.153	1.065 ≤ δ ≤ 1.249	AUC _t	1.062	0.987 ≤ δ ≤ 1.143				
	기하평균의 비	90% CI											
C _{max}	1.153	1.065 ≤ δ ≤ 1.249											
AUC _t	1.062	0.987 ≤ δ ≤ 1.143											

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 임상약리시험 요약표

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과																																			
(CWP-PTV-101) 건강한 남성 자원자를 대상으로 Pitavastatin과 Valsartan을 반복하여 병용투여했을 때 안전성과 약동학 특성 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차설계 임상시험(2010.09.27 승인)																																										
1상	CWP-P TV-101	발사르탄과 피타바스타틴이 서로의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가	무작위배정, 공개, 반복투여, 3군 6기간 교차설계	건강한 성인 22명	<table border="1"> <thead> <tr> <th>투여군</th> <th>시험자수</th> <th>제1기</th> <th>제2기</th> <th>제3기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1군</td> <td>4</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>2군</td> <td>4</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>3군</td> <td>4</td> <td>C</td> <td>B</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>4군</td> <td>4</td> <td>A</td> <td>C</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>5군</td> <td>4</td> <td>B</td> <td>A</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>6군</td> <td>4</td> <td>C</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table> A: 피타바스타틴 4mg B: 발사르탄 320mg C: 피타바스타틴 4mg 및 발사르탄 320mg 병용 투여기간: 7일간 반복투여 휴약기: 7일	투여군	시험자수	제1기	제2기	제3기	1군	4	A	B	C	2군	4	B	C	A	3군	4	C	B	A	4군	4	A	C	B	5군	4	B	A	C	6군	4	C	A	B	<약동학> -분석대상: 피타바스타틴, 발사르탄 -평가변수 : 피타바스타틴의 AUC _t , C _{max} 발사르탄의 AUC _t , C _{max} <안전성> 이상반응, 활력징후, 신체검진, 심전도, 임상실험실 검사	<약동학> ·피타바스타틴 : 단독투여시와 병용투여시 기하평균 비의 90% 신뢰구간 C _{max,ss} 0.7518~1.0555 AUC _{t,ss} 0.9849~1.1081 · 발사르탄 : 단독투여시와 병용투여시 기하평균 비의 90% 신뢰구간 C _{max,ss} 0.8395~1.2338 AUC _{t,ss} 0.9371~1.2303 * 피타바스타틴의 C _{max} 가 생물학적 동등성 범위 하한을 벗어났으나, 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단됨
투여군	시험자수	제1기	제2기	제3기																																						
1군	4	A	B	C																																						
2군	4	B	C	A																																						
3군	4	C	B	A																																						
4군	4	A	C	B																																						
5군	4	B	A	C																																						
6군	4	C	A	B																																						

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
							<p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> ·대부분의 이상반응이 각 약물에 대해 예상 가능한 이상반응으로 경증~중등증으로 나타났으며 별도의 조치 없이 회복되었음 ·단일투여군보다 병용투여군에서 이상반응 발생률이 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았음(흔한 ADR 경미한 두통)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성 · 유효성 임상시험 요약표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목
(CWP-PTV-301) 고혈압과 이상지질혈증을 동반한 환자를 대상으로 Pitavastatin과 Valsartan을 병용 투여한 후 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 치료적 확증 임상시험(2011.04.22 승인)					
3상	CWP-PTV - 301 (11.06.20~ 12.06.22)	이중눈가림 무작위배정 다가관	고혈압, 고지혈 동반 환자 173 명 P+V병용 68명: P 29명: V 37명: 위약 39명	·선별기간: 치료기간 전 4주~12주 - 고지혈증치료제: 투여 중단 - 고혈압치료제: 치료기간 전 2주 이상 투여 중단 ·치료기간: 8주 ·투여방법: 1일 1회 아침식후에 경 구투여 ·투여군 (2:1:1:1 배정) ① A 시험군 피타바스타틴4mg(2mg 2정) + 발 사르탄320mg(160mg 2정) ② B 피타바스타틴군 피타바스타틴4mg + 발사르탄 320mg 위약 ③ C 발사르탄군 피타바스타틴4mg 위약 + 발사르탄 320mg ④ D 위약군 피타바스타틴4mg 위약 + 발사르탄 320mg 위약	<p><유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> ·1차 유효성 평가변수 <ol style="list-style-type: none"> 1) 기저 대비 투여 8 주 후 MSDBP 변화량 2) 기저 대비 투여 8 주 후 LDL-C 변화율 ·2차 유효성 평가변수 <ol style="list-style-type: none"> 1) 피타바스타틴 단독투여 대비 병용투여군의 기저 대비 투여 8 주 후 LDL-C 변화율 2) 발사르탄 단독투여 대비 병용투여군의 기저 대비 투여 8 주 후 MSSBP 변화량 3) 투여 8 주 시점의 NCEP ATP III(LDL-C) 및 JNC(혈압)에서 정의한 치료 목표에 도달한 피험자 비율 4) 기저 대비 투여 4 주 및 8 주 후 지질변수(LDL-C, HDL-C, TG, TC)의 변화량 및 변화율 5) 기저 대비 투여 4 주 및 8 주 후 수축기 및 이완기혈압 변화량 및 변화율 <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> ·이상반응 ·활력징후, 임상실험실검사, 신체검사, 심전도

6.5.2. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1 차 유효성 평가변수에 대해 비교 분석한 결과,

1) 기저 대비 투여 8 주 후 MSDBP 변화량

- STEP 1 분석 결과, MSDBP 변화량(LS Mean±SE)은 발사르탄 포함군(병용투여군 + 발사르탄 단독 투여군)이 발사르탄 미포함군(피타바스타틴 단독 투여군 + 위약군) 대비 더 큰 감소를 보였으며 두 군간 차이에 대한 95% 신뢰구간의 상한은 0 보다 작게 나타나 발사르탄 포함군이 미포함군에 비해 통계적으로 우월한 MSDBP 강하 효과를 보였음
- STEP 2 분석 결과, MSDBP 변화량(LS Mean±SE)은 병용투여군이 피타바스타틴 단독 투여군 대비 더 큰 감소를 보였으며 두 군간 차이에 대한 95% 신뢰구간의 상한은 0 보다 작게 나타나 병용투여군이 피타바스타틴 단독 투여군에 비해 통계적으로 우월한 MSDBP 강하 효과를 보였음
- 상호 영향 평가 결과, 기저 대비 투여 8 주 후 MSDBP 변화량에 대해 병용투여군과 발사르탄 단독 투여군은 통계적으로 유의한 차이가 없었으므로 피타바스타틴이 발사르탄 치료효과에 미치는 상호영향은 없었음

2) 기저 대비 투여 8 주 후 LDL-C 변화율

- STEP 1 분석 결과, 기저 대비 8 주 후의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 피타바스타틴 포함군(병용투여군 + 피타바스타틴 단독 투여군)이 피타바스타틴 미포함군(발사르탄 단독 투여군 + 위약군) 대비 더 큰 감소를 보였으며 두 군간 차이에 대한 95% 신뢰구간의 상한은 0 보다 작게 나타나 피타바스타틴 포함군이 미포함군에 비해 통계적으로 우월한 LDL-C 강하 효과를 보였음
- STEP 2 분석 결과, 기저 대비 8 주 후의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 병용투여군이 발사르탄 단독 투여군 대비 더 큰 감소를 보였으며 두 군간 차이에 대한 95% 신뢰구간의 상한은 0 보다 작게 나타나 병용투여군이 발사르탄 단독 투여군에 비해 통계적으로 우월한 LDL-C 강하 효과를 보였음
- 기저 대비 투여 8 주 후 LDL-C 변화율에 대해 병용투여군과 피타바스타틴 단독 투여군 간의 차이검정 결과, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으므로 발사르탄이 피타바스타틴 치료효과에 미치는 상호영향은 없었음

6.5.3. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 병용투여군의 이상반응 발생률은 각 피타바스타틴군, 발사르탄군과 유사한 바, 병용투여군의 안전성 및 내약성을 확인할 수 있었음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 고혈압 치료제로 사용되는 발사르탄과 고지혈증 치료제로 사용되는 피타바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목임. 동 복합제는 각 주성분의 단일제 병용 투여와 생체이용률의 동등성을 입증한 바, 개개 주성분 단일제를 병용하는 환자에서의 대체요법이 인정 가능함
- 동 품목의 주성분에 대한 약동학적 약물상호작용 시험 결과, 피타바스타틴과 발사르탄 병용투여시 각 성분의 AUC, Cmax가 단일제 투여시와 유의한 차이가 나타나지 않아 다른 성분의 치료 영향에 미치는 상호 영향은 없을 것으로 보여지며 안전성의 측면에서도 유의한 차이가 나타나지 않았음
- 고혈압과 고지혈증 동반 환자를 대상으로 치료적 확증임상시험을 실시한 결과, 단일제 투여군 대비 병용투여군에서 2가지 질환 모두 유의한 치료 효과를 입증하였고, 안전성 측면에서도 병용투여군이 단일제군에 비해 두통발현율은 높았으나, 전반적으로 단일제 투여군과 유사하였음

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 해당 없음