

사용상의주의사항(전문가)

16. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

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

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

- 로수바스타틴: HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다.

- 에제티미브: 소장 용모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제한다.

2) 약동학적 정보

이 약(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg)과 암로디핀 5mg, 로사르탄 100mg, 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg을 병용 투여시의 생체이용률 비교를 위한 1상 임상시험 1건을 실시하였다(2x2 교차시험). 총 57명의 건강한 성인 남성에게 공복 시 단회 경구 투여하여 각각의 성분들에 대한 약동학적 동등성을 비교하였을 때, 각 성분의 C_{max} 와 AUC_{last} 의 로그변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 동등성 범위 ($\ln 0.8 \sim \ln 1.25$)에 포함되어 이 약 투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

3) 임상시험 정보

본태성 고혈압과 이상지질혈증 동반 환자 145명을 대상으로 8주 동안 이 약(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg) 투여군, 암로디핀 5mg 및 로사르탄 100mg 투여군, 로사르탄 100mg 및 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험이 수행되었다.

일차 유효성 평가에서 이 약(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg) 투여군은 LDL-C 변화율(%)이 암로디핀 5mg 및 로사르탄 100mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였고, sitSBP

변화량(mmHg)이 로사르탄 100mg 및 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다. 이를 통해 이 약(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg)은 각 대조군 대비 이상지질 치료효과 및 고혈압 치료효과가 우월함을 입증하였다. 또한 안전성 평가에서 임상적으로 유의할 만한 이상반응은 발생되지 않았다.

	이 약(N=47)	대조군1 [†] (N=47)
변화율(LS Mean±SE)	-58.84±3.20	-0.69±3.20
군간 변화율(LS Mean±SE) 차이 (95% 신뢰구간)	-58.15±4.53 (-67.15, -49.14)	
p-value	<0.0001	

[기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)*]

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과

[†] 암로디핀 5mg, 로사르탄 100mg 투여군

[기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg)*]

	이 약(N=47)	대조군2 [‡] (N=47)
변화량(LS Mean±SE)	-15.53±2.08	-4.83±2.08
군간 변화량(LS Mean±SE) 차이 (95% 신뢰구간)	-10.70±2.94 (-16.55, -4.85)	
p-value	0.0005	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과

[‡] 로사르탄 100mg, 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 투여군

4) 독성시험 정보

각 단일제에 대한 비임상정보는 다음과 같다.

① 암로디핀

(1) 발암성 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스 에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*)

(2) 돌연변이성 : 돌연변이 시험에서 암로디핀은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

(3) 수태능 이상 : 10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀 (mg/m²기준으로 임상 최대권장용량인 10 mg의 8 배*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치) 에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준

② 로사르탄

(1) 발암성 : 로사르탄칼륨의 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage)을 각각 105주, 92주 동안 랫드와 마우스에 투여하였을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최고 용량(270 mg/kg/일)을 투여받은 암컷 랫드에서 췌장선종의 약간 높은 발생율이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270 mg/kg/일, 마우스에서 200 mg/kg/일)에서 로사르탄 및 로사르탄의 약리학적 활성 대사체의 전신 노출은 50 kg 기준 사람에게 1일 100 mg 을 투여하였을 때의 노출의 약 160 - 90배(랫드) 및 약 30 - 15배(마우스)이었다.

(2) 돌연변이성 : 로사르탄칼륨은 미생물 돌연변이성 및 V-79 포유류 세포 돌연변이성 시험, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 염색체이상시험에서 음성이었다. 또한, 활성 대사체는 미생물 돌연변이성, in vitro alkaline elution, in vitro 염색체이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

(3) 수태능 이상 : 수컷 랫드에게 약 150 mg/kg/일 경구용량의 로사르탄칼륨을 투여한 연구에서 생식 및 발생능력에의 영향은 없었다. 암컷에게 독성용량(300/200 mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시 암컷에서 위축황체, 착상 및 생존태아 수의 유의한($p < 0.05$) 감소와 연관이 있었다. 100 mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위축황체수 감소만이 관찰되었다. 이러한 용량에서 임신한 암컷에서의 착상, 착상 후 유산율 또는 분만 시 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 약물과의 연관성은 불명확하다. 비임신 랫드에게 135 mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로사르탄 및 로사르탄의 활성대사체의 전신 노출(AUC)은 사람에서 최대권장일일용량(100 mg)을 투여하였을 때 나타나는 노출량의 약 66 및 26배이었다.

③ 로수바스타틴

1) 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에 대한 특별한 위험은 없다. 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.

2) 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax중양값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

④ 에제티미브

1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.

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

3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.