

사용상의주의사항(전문가)

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 아토르바스타틴은 HMG-CoA 환원효소 억제제로서, 콜레스테롤 전구체인 메발로네이트의 형성을 저해하여, 체내 LDL-콜레스테롤 생성을 억제한다.

(2) 에제티미브는 콜레스테롤 흡수억제제로서, 소장에서 콜레스테롤 흡수를 억제하여 체내 LDL-콜레스테롤을 감소시킨다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약과 단일제 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었다. 총 42명의 건강한 성인 남성이 참여하였으며, 복합제 또는 단일제로서(2×4 교차시험) 아토르바스타틴 40mg와 에제티미브 10mg을 공복시 단회 복용하였다(시험약: 이 약 40/10mg 1정, 대조약: 리피토정 40mg 2정, 이지트를 1정). 혈중 아토르바스타틴과 에제티미브(free ezetimibe)를 바탕으로 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 log 0.8 에서 log 1.25 이내로 생물학적동등성 범위 내에 있었다. 단 아토르바스타틴의 Cmax 는 개체내 표준편차를 이용하여 구한 신뢰구간 범위인 log 0.7217 에서 log 1.3857 이내에 포함되어 생물학적동등성 기준을 만족하였다.

(2) 아토르바스타틴과 에제티미브의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었다. 총 36명의 건강한 성인 남성이 참여하였으며, 리피토정40mg, 이지트정 또는 두 약을 병용하여 7일간 복용하였다(6×3 교차시험). 시험결과 에제티미브로 인한 아토르바스타틴의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으며, 아토르바스타틴으로 인한 free ezetimibe의 생체이용률이 증가하는 것으로 관찰되었으나, 임상적인 약리 효과 및 안전성의 측면에서 유의한 연관성을 가지는 총 에제티미브의 생체이용률은 관찰되지 않았다.

(3) 임상시험정보

원발성 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행, 요인설계, 3상 임상시험이 1편 수행되었으며, 이 시험은 8주의 치료기와 12주의 연장기로 구성되었다. 이 시험에서 환자들은 무작위배정 전에 약 4~5주 간의 치료 전단계계를 진행하였고, 이후 LDL-C가 NCEP ATP-III의 이상지질혈증약 복용이 필요한 것으로 고려되는 기준을 만족하면서 LDL-C 250mg/dL 이하, TG 400mg/dL 이하이고, 치료 전단계의 순응도 평가 결과 선정기준에 만족한 시험대상자는 시험군(이 약 40/10mg, 20/10mg, 10/10mg) 또는 대조군(아토르바스타틴 40mg, 20mg, 10mg)으로 무작위배정 되어 치료기를 진행하였다.

8주간의 치료기를 거친 후 기저치 대비 LDL-C 수치 변화율을 확인하였고, 대조군에 비해 시험군에서 LDL-C 수치가 통계학적으로 유의하게 더 큰 폭으로 감소하였다. 기저치와 NCEP ATP III 위험도를 공변량으로 보정한 공분산분석(ANOVA)을 실시하였으며, 기저치 대비 8주 시점에서의 지질수치 변화율은 다음과 같다.

<표 1> 기저치* 대비 8주 시점에서의 지질수치 변화율(%)**

구분	N	LDL-C	Total-C	TG	HDL-C	Non_HDL-C	치료목표 도달율(%) ⁺
아토르바스타틴 40mg	59	-38.33	-24.02	-26.02	8.79	-48.79	81.36
이 약40/10mg	60	-49.39	-33.11	-13.07	10.35	-37.55	96.67
아토르바스타틴 20mg	65	-44.61	-31.24	-19.56	3.21	-42.93	76.92
이 약20/10mg	65	-56.39	-40.14	-12.63	4.03	-30.09	90.77
아토르바스타틴 10mg	62	-32.70	-22.80	-31.22	10.77	-53.43	77.42
이 약10/10mg	60	-46.99	-32.40	-14.68	10.55	-42.41	93.33
아토르바스타틴 투여군 (모든 용량)	186	-39.37	-27.21	-17.88	10.62	-46.34	78.49
이 약 투여군 (모든 용량)	185	-51.89	-36.34	-2.89	17.00	-37.14	93.51

*이상지질혈증 치료제에 대한 치료전단계 이후 무작위배정 시점

**adjusted mean % change (기저치 대비 8주 후 지질수치 변화율)

+NCEP ATP III에 따른 LDL-C 치료 목표에 도달한 환자 비율

8주간 치료기를 완료한 환자 중 NCEP ATP III에 따라 LDL-C 목표를 달성한 환자에 한하여 12주간 연장기를 진행하였다. 리피토정을 복용하던 환자는 아토르바스타틴의 용량이 동일한 이 약으로 전환하였다. 8주 치료기를 완료한 366명의 환자 중 310명이 연장기에 등록하였고, 이 중 301명이 연장기를 완료하였다.

4) 독성시험 정보

각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.

○ 아토르바스타틴

1) 발암성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었다. kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였다. 전신노출은 AUC0-24 에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에

kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체 내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자 이상이 증가되었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.

2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유소 축적)을 유발한다.

(1) 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다.

(2) 2년간 시험의 수컷 개(2마리 : 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다.

(3) 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.

○ 에제티미브

1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에게 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 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 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

○ 미국 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)

험도 분류	LDL 목표 (mg/dL)	치료적 생활양식 변화 ^a 를 시작하는 LDL 수준 (mg/dL)	약물치료를 고려하는 LDL 수준 (mg/dL)
CHD 및 CHD 위험에 상당하는 위험 ^b (10년간 위험도>20%) ^c	<100	≥100	≥130 (100-129:선택적 약물) ^d
2+ 위험 인자 ^e (10년간 위험도≤20%) ^c	<130	≥130	10년간 위험도 10-20%:≥130 ^c 10년간 위험도<10%:≥160 ^c
0-1 위험 인자 ^f	<160	≥160	≥190 (160-189:선택적 LDL-저하약물)

* CHD: Coronary Heart Disease, 관상동맥질환

a. 치료적 생활양식 변화란 다음 내용을 포함한다. : 1) 식이요법 변화 : 포화지방(총 칼로리의 7% 미만) 및 콜레스테롤(1일 200 mg 미만) 섭취를 줄이고, 식물 스타놀/스테롤(1일 2 g) 및 점착성(가용성) 섬유 증가(1일 10~25 g)로 LDL 감소를 강화, 2) 체중 감량, 3) 신체활동 증가

b. CHD 위험에 상당하는 위험은 다음 내용을 포함한다. : 당뇨, CHD에 대한 10년간 위험도 20% 이상을 초래하는 다양한 위험 인자, 동맥경화성 질환의 다른 임상적 형태(말초동맥질환, 복부대동맥류, 증후성 경동맥질환).

c. CHD 발병에 대한 10년간 위험도를 결정하는 위험성 평가는 Framingham risk scoring에 따른다. 더욱 자세한 정보는 JAMA, May 16, 2001; 285 (19): 2486-2497, 혹은 NCEP 웹사이트(<http://www.nhlbi.nih.gov>)를 참조한다.

d. 일부 전문가는 치료적 생활양식 변화만으로는 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만에 도달할 수 없는 경우가 범주에서 LDL-저하약물을 권장한다. 다른 전문가들은 트리글리세라이드와 HDL을 주로 변화시키는 약물, 예를 들면 nicotinic acid 혹은 fibrate 사용을 선호한다. 임상적 판단에 의해 이 범주에서의 약물 사용을 연기할 수도 있다.

e. 흡연, 고혈압(BP ≥ 140/90 mmHg 혹은 항고혈압 약물투여 중), 낮은 HDL 콜레스테롤(< 40 mg/dL), 조발성 CHD 가족력(55세 미만인 남성 직계가족의 CHD; 65세 미만인 여성 직계가족의 CHD), 연령(남성 45세 이상; 여성 55세 이상) 등 LDL 목표를 변화시킬 수 있는 주요 위험 인자(LDL 콜레스테롤 제외). 60 mg/dL 이상의 HDL 콜레스테롤은 (-)위험 인자로 계산된다. ; HDL 콜레스테롤이 60 mg/dL 이상일 때에는 위험 인자 총합에서 1개 위험인자를 제한한다.

f. 0-1위험인자인 거의 모든 사람들의 10년간 위험도는 10% 미만이다. ; 따라서 0-1 위험인자인 사람들에게 대한 10년간 위험도 평가는 불필요하다.