

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-06-02	접수번호	20210144426
신청구분		의약품 - 자료제출의약품 - 3. 새로운 조성 - 해당없음		
신청인 (회사명)		건일제약(주)		
제품명		아토메가연질캡슐5/1000mg		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		- 오메가-3-산 에틸에스테르90, DMF등록번호 : 업체요청에 따른 비공개 - 아토르바스타틴칼슘삼수화물, DMF등록번호 : 업체요청에 따른 비공개		
제조/수입 품목		☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		1정당 아토르바스타틴(으)로서 5mg, 오메가3산에틸에스테르90 1000mg		
신청 사항	효능효과	관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 아토르바스타틴 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리 세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형(IIb) 이상지질혈증의 치료		
	용법용량	이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하고 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 1일 1회 4캡슐(캡슐 당 오메가-3-산에틸에스테르 1,000mg/아토르바스타틴 5mg)을 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	'22.7.5		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장

심사부서	순환신경계약품과 생약제제과 제품화지원팀 의약품안전평가과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 강선경 심사원, 승호선 연구관, 김호정 과장 김현미 주무관, 임숙 연구관, 박주영 과장 정지원 심사원, 김문신 연구관, 최영주 과장 김보라 심사원, 오정원 과장 (기시) 권혁진 심사원, 이경신 연구관, 오일웅 과장 이재준 주무관, 황순이 연구관, 박주영 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 아토르바스타틴 20mg 단일 치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형(IIb) 이상지질혈증의 치료

○ 용법·용량

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하고 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다.

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 1일 1회 4캡슐(캡슐 당 오메가-3-산에틸에스텔 1,000mg/아토르바스타틴 5mg)을 투여한다.

○ 사용상의 주의사항 : 첨부참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30 ℃) 보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 오메가-3-산 에틸에스테르90 [DMF공고번호: 업체요청에 따른 비공개]

- 제조원: 업체요청에 따른 비공개

- 소재지: 업체요청에 따른 비공개

○ 아토르바스타틴칼슘 [DMF공고번호: 업체요청에 따른 비공개]

- 제조원: 업체요청에 따른 비공개

- 소재지 : 업체요청에 따른 비공개

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임
 - 재심사 기간 : 2022.07.5. ~ 2027.01.20.(6년 잔여)
 - 재심사 신청기간: 2027.01.21. ~ 2027.04.20.(3개월 이내)
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법 사전검토 : 접수번호 20200064100(2020.04.07.), 보완 종결

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.06.02.			GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료의약품 사용
보완요청 일자		2021.08.17.(1차) 2022.05.30.(2차)	2021.08.17.(1차) 2022.05.30.(2차)		
보완접수 일자		2022.04.29.(1차) 2022.06.09.(2차)	2022.04.29.(1차) 2022.06.09.(2차)		
최종처리 일자	2022.07.05				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

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	가	나
제출자료	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	○	△	×	×	×	×	×	○	×	×	-	○	×	○	○	주 3,4
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	-	○	×	○	○	
면제사유																																				

○ 제출자료 목록(제출자료에 밑줄로 구분)

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]

- 동 제품은 관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 아토르바스타틴의 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 이상지질혈증의 치료를 위해 개발된 아토르바스타틴과 오메가-3-산에틸에스테르90의 복합제임
- 이상지질혈증의 치료를 위한 복합제 개발을 위하여 반복투여독성시험, 약물상호작용시험, 생물학적동등성시험, 치료적 확증 임상시험을 수행하였음
 - 13주 반복투여독성시험에서 아토르바스타틴 및 오메가-3 병용투여 시 단독 투여 대비 새로운 독성반응은 관찰되지 않았음
 - 약물상호작용시험에서, 아토르바스타틴에 의해 오메가-3 중 기저치가 보정된 DHA와 EPA의 AUC 및 Cmax는 영향을 받지 않았음. 오메가-3에 의해 아토르바스타틴과 그 대사체(Ortho-hydroxy-, Para-hydroxy-)의 AUC와 Ortho-hydroxy-Atorvastatin의 Cmax는 영향을 받지 않았으나, 아토르바스타틴의 Cmax가 약 29.4% 감소하였고, Para-hydroxy- Atorvastatin은 Cmax가 약 17.69% 증가하였음. 하지만, 치료적 확증 임상시험에서 8주 투여시 복합제(아토르바스타틴/오메가-3)가 아토르바스타틴 대비 LDL-C 변화에 유의한 차이가 없음에 따라 두 약물간의 상호작용에 대한 임상적으로 의미는 없는 것으로 판단됨
 - 생물학적동등성시험에서, 리피토정20mg 1정과 오마코연질캡슐 4캡슐을 병용투여하였을 때와 복합제(아토메가연질캡슐5/1000mg, 4캡슐) 투여 시, 기저치가 보정된 DHA 및 EPA의 AUC와 Cmax는 생물학적 동등성 범위 내였음. 아토르바스타틴의 AUC는 생물학적 동등성 범위 내(83.55%[90% CI 80.94% - 86.23%])였으나, Cmax는 61.76%[90% CI 56.86% - 67.09%]로 동등성을 입증하지 못함
 - 치료적 확증시험에서, 복합제 투여시 아토르바스타틴 단독 투여 대비 일차 유효성 평가결과(기저치 대비 8주차 non-HDL-C의 변화율)가 유의적으로 감소함을 입증하였고, 이상반응에서 복합제 투여로 인한 새로운 이상반응은 관찰되지 않음
 - 따라서, 생물약제학시험에서 아토르바스타틴의 Cmax가 비동등임에도 불구하고, 동일 제제의 3상 임상시험 결과 아토르바스타틴 단일군과 비교하여 LDL-C가 단일군과 군간 차이없이 유지됨이 확인된 바, 3상 임상시험의 결과에 따라 허가는 가능하다고 판단됨
- 임상시험용의약품과 관련하여, 치료적 확증 임상시험에 사용된 임상시험용의약품과 허가신청한 의약품은 제조방법은 동일하나, 생산규모가 10배 이상 증가(5,000캡슐 → 100,000 캡슐)하여 비교용출시험(아토르바스타틴) 및 비교붕해시험(오메가-3-산에틸에스테르90)을 통하여 동등성을 입증함
- 허가신청사항과 관련하여,
 - 기허가 된 “로수메가연질캡슐”과 유사한 효능효과 및 용법용량(1일 1회 4캡슐 투여)을 신청하였음
 - 치료적 확증 임상시험에서 “1일 1회 오메가-3-산에틸에스테르 4000mg/아토르바스타틴 20mg” 복합제 투여 시, 유효성을 입증하였으나, 생물약제학시험 결과에서 복합제와 단일제의 병용 투여시 아토르바스타틴의 Cmax의 동등성을 입증하지 못하였으므로, 제출된 임상시험성적에 관한 자료를 고려하여, 효능효과 및 사용상의 주의사항을 시정함(변경대비표 참고). 또한 각 단일제의 병용 대체요법이 불가함에 대한 정보는 「복합제 임상시험 가이드라인」(민원인 안내서) 개정 보고(순환신경계약품과-3317호, 2021.11.30.), 「복합제 임상시험 가이드라인」(민원인 안내서) 개정(순환신경계약품과-3334호, 2021.12.01.)에 따라, 용법용량이 아닌 사용상의 주의사항 중 ‘전문가를 위한 정보’항에 반영함
- 유익성 위해성 평가
 - 치료적 확증 임상시험 결과를 고려할 때, LDL-C는 적절히 조절되나 중성지방이 200 mg/dL 이상이고 심혈관

위험인자가 있는 환자에서 유익성이 인정됨

- 스타틴과 오메가-3-산에틸에스테를 병용투여하였을 때 LDL-C 증가가 임상적 의미를 갖지는 않았으므로 TG 및 non-HDL-C 감소로 인한 유익성이 더 크다고 판단됨

※ 이상지질혈증 치료지침(이상지질혈증 치료지침 제정위원회, 2015)

(1) 치료목표

	내용	권고수준	근거수준
1	이상지질혈증 치료의 일차 목표는 LDL 콜레스테롤이다.	I	A
2	LDL 콜레스테롤 목표 수치로 조절후 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 조절할 수 있다.	IIa	B

- 스타틴과 오메가-3-산에틸에스테를 병용투여에 대하여 알려진 안전성 쟁점사항은 없으며, 실시된 치료적 확증 임상 시험에서도 단일제의 독성이 상가 또는 상승되는 경향은 관찰되지 않았으므로 복합제 사용에 대한 안전성 우려는 적은 것으로 판단됨
- 위해성 관리 계획
 - 복합제를 투여한 반복투여독성시험 및 이미 알려진 단일제의 독성시험에 대하여 고찰하여, 단일제에서 알려진 생식발생독성 정보를 사용상의 주의사항에 반영함
 - 각 단일제에서 알려져 있고 복합제 임상시험에서 보고된 이상반응 중 인과관계가 분명한 골관절염을 중요한 규명된 위해성으로 설정하고, 이 외 단일제에서 알려져 있으나 복합제의 임상시험에서 보고되지 않은 이상반응을 중요한 잠재적 위해성으로, 고령자 및 장기투여군을 중요한 부족정보로 설정함
 - 일반적인 의약품 감시활동과 시판후 조사를 실시하고 허가사항 관리를 통하여 위해성을 관리하고자 하며, 기 실시한 시험자료들을 근거로 독성 상가작용이 예상되지 않으므로 현재 제출된 계획은 타당하다고 사료됨

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
골관절염	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
CPK 상승, 근육병증, AST 상승, ALT 상승, LDL-C 상승, 간염, 간질성 폐질환	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
고령자, 장기투여환자	일반적인 의약품 감시 활동, 시판 후 조사	첨부문서

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 아토메가연질캡슐
- 주성분: 오메가-3-산에틸에스테르90 1,000mg / 아토르바스타틴칼슘 5.425 mg
- 약리작용 기전
 - 아토르바스타틴: 콜레스테롤 생합성의 율속 단계인 HMG-CoA Reductase의 경쟁적 저해
 - 오메가-3-산에틸에스테르: TG 합성 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 스타틴 투여시 LDL-C는 목표 범위내로 조절되나 중성지방 상승이 동반되는 환자에서 중성지방 농도를 조절하기 위하여 복합제의 TG 감소효과 입증

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 관상동맥심질환 고위험이 있는 성인 환자에서 아토르바스타틴의 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 이상지질혈증의 치료

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 스타틴계열약물 : 근미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되어 있음(급성의 심각한 근육병증, 신부전 위험요소가 있는 환자에 주의)
- 오메가-3-산에틸에스테르의 경우 스타틴과의 병용투여로 인한 안전성 이슈는 보고된 바 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

1) 임상시험계획 승인현황

연번	임상시험 제목
1	[12-OA-8101] 승인번호 12300, 일련번호 201300003, 승인일자 2013.01.03. 건강한 남성 자원자를 대상으로 Atorvastatin과 Omega-3-acids ethylesters90 병용투여군과 KI1106 단독투여군 간에 약동학 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2X2 교차설계 임상시험(1상) → 미실시
2	[12-OA-8301] 승인번호 12300, 일련번호 201300134, 승인일자 2013.03.15 Atorvastatin 단독요법으로 LDL-C는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 환자에서 KI1106의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 평행설계, 무작위배정, 다기관 제3상 임상시험(3상)

2) 의약품등의 사전검토(기준및시험방법에 관한 자료)(접수번호 20180110622호)

- 2018.06.15. 기준 및 시험방법 사전검토 신청
- 2018.07.30. 검토의뢰(순환계약품과→생약제제과)
- 2018.08.10. 검토결과 회신(생약제제과-434호) ☞ 보완
- 2018.08.16. 보완자료 요청(순환계약품과-995호) ☞ 보완
- 2018.08.17. 사전검토 1차 검토결과 회신(의약품심사조정과-5128호)
- 2018.09.03. 의약품등의 사전검토 결과 회신(의약품심사조정과-5625호) ☞보완자료 미제출

3) 의약품 품목허가-기시-안유-아토메가연질캡슐5/1000mg (접수번호: 20180154166)

- 2018.11.05. 민원접수 및 협의요청
- 2018.11.05. 생약제제과 검토의뢰(순환계약품과-1406호) 및 통계의뢰(협의)
- 2018.12.10. 검토의뢰 회신(생약제제과-707호) ☞ 시정적합
- 2019.01.22. 검토의뢰 회신(의약품심사조정과-517호) ☞ 보완
- 2019.01.24. 검토의뢰 회신(순환계약품과-94호) ☞ 보완
- 2019.02.08. 자료 보완 요청(의약품심사조정과-3260호)
- 2019.04.03. 1차 보완연기요청 승인(융복합혁신제품지원단(의약품)-3652호)
- 2019.06.12. 2차 보완연기요청 승인(융복합혁신제품지원단(의약품)-5178호)
- 2019.06.20. 1차 보완자료 접수
- 2019.06.20. 통계의뢰(협의)
- 2019.06.24. 통계 검토결과 회신(의약품심사조정과-4673호) ☞ 적합
- 2019.06.24. 검토회신(순환계약품과-3643호) ☞ 보완
- 2019.06.26. 자료 보완(2차) 요청(융복합혁신제품지원단(의약품)-5519호)
- 2019.07.05. 자진취하 수리(융복합혁신제품지원단(의약품)-5733호)

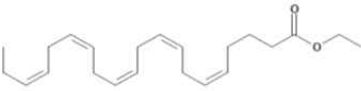
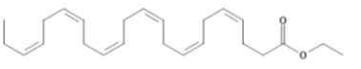
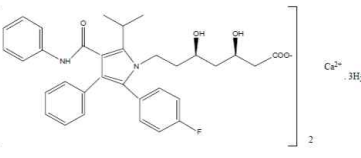
4) 의약품등의 사전검토(기시에 관한 자료)(접수번호: 20200064100)

- 2020.04.07. 민원접수
- 2020.04.08. 생약제제과 협의의뢰(소화계약품과-3781호)
- 2020.05.12. 생약제제과 검토결과 회신(생약제제과-3220호) ☞ 보완
- 2020.05.12. 사전검토 1차 검토결과 회신(소화계약품과-4111호) ☞ 보완
- 2020.06.11. 의약품등의 사전검토 결과회신(소화계약품과-4282호) ☞ 보완

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
오메가-3-산에틸에스테르90(Omega-3-acid ethylesters 90)	EPA에칠에스텔:Ethyl(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoate DHA에칠에스텔:Ethyl(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoate	EPA에칠에스텔: $C_{22}H_{34}O_2$ (330.51 g/mol) DHA에칠에스텔: $C_{24}H_{36}O_2$ (356.55 g/mol)	EPA에칠에스텔:  DHA에칠에스텔: 
아토르바스타틴칼슘삼수화물 (Atorvastatin Calcium trihydrate)	[R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorophenyl)-β,δ,-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(p-phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, calcium salt (2:1) trihydrate	$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$ 1209.42 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 오메가-3-산에틸에스테르90 (EP)
- 아토르바스타틴칼슘삼수화물 (USP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시정치 (☐ 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 ☐ 엔도독신/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	Alu-Alu Blister	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

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

4.1. 독성시험자료 개요

- 4주 DRF, 13주 반복투여독성시험 제출

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	결과	GLP 준수	study #
반복 투여 독성 시험	SD 랫드 (군당 암수 5 마리)	경구	4주	G1: 0.5% MC G2: 1,000/5 G3: 2,000/10 G4: 4,000/20 G5: O 4,000 G6: A 20 *1일 1회	- 사망 × - G4 ♀: 투여 후 유연이 일시적으로 관찰 - 체중, 사료섭취량, 혈액학적 검사, 장기중량: 투여물질에 의한 독성변화 × - ALT 증가 또는 증가경향: G2 ♀, G3~G6 ♂♀ - 총콜레스테롤 유의적 감소 및 감소 경향: G4, G5 ♀ - 부검 결과, 전위점막비후 관찰: G3 ♀, G4 ♂♀ - 조직병리 결과, 전위 편평상피세포 과형성, 과각화 및 점막하 염증세포 침윤조건 (일부개체 염증세포 침윤 및 부종 소견 동반): G3~G4 ♂♀ ⇒ 결과, 13주 반복투여 시 고용량은 4000/20 이하로 설정 필요	×	B17092 (18.2.2.) 바이오 독스텍
	SD 랫드 (군당 암수 10 및 15 마리)	경구	13주 (4주 회복) TK	<본 시험군> G1#: 0.5% MC G2: 250/1.25 G3: 1,000/5 G4#: 4,000/20 G5#: O 4,000 G6#: A 20 *1일 1회 <TK> n=6 G7: 0.5% MC G8: 250/1.25 G9: 1,000/5 G10: 4,000/20 G11: O 4,000 G12: A 20	- 사망 X - 투여 후 유연 관찰 → 4주 회복기간 종료 후 회복 : G4~G5 ♂♀ - 체중, 사료섭취량, 안과학적 검사, 뇨검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 및 장기중량에 독성 변화 x - 부검결과, 전위에서 비후된 장벽, 점막 패임 관찰(G4 ♂) → 4주 회복기간 종료 후 회복(전위 소견은 설치류의 종특이적 기전임) - 조직병리학적 검사 결과, 간: 문맥 주위 간세포에서 핵세포거대증 관찰(G4, G6 ♀) → 회복기간 종료 후 회복 전위: 편평상피세포 과형성 또는 과각화(G3~G4 ♂♀, G5 ♀), 미란(G4 ♂♀), 궤양(G3 ♀) 관찰 → 회복기간 종료 후 회복 ⇒ 결과, NOAEL: 수컷 4,000/20, 암컷 1,000/5 mg/kg/day <독성동태> - 오메가-3: 투여용량 증가에 증가경향은 미미(total EPA는 용량증가 경향 있음, total DHA는 용량증가 경향 없음). 성차 x. 1일에 비해 91일째 total EPA는 약 1.8~4.3배 증가, total DHA는 1.8~2.8배 증가를 보였으며 반복투여에 따른 축적 관찰. 단독투여군과 병용투여군 간 약물 노출도는 유사 - 아토르바스타틴: 약물노출도는 투여용량 증가에 따라 고용량 군에서 현저한 증가가 관찰되었으며, 성차는 x. 단독투여군과 병용투여군 간 약물 노출도는 유사	○	B17093 (18.2.5.) 바이오 독스텍 (독성동태 분석기관 - 스카스비 티티바이 오에널리 시스)
* O: Omega-3-acid ethyl esters 90, A: Atorvastatin calcium # : 회복군(n=5)							

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 조직병리학적 소견으로 암수 1,000/5 mg/kg/day 이상 투여군에서 간 및 위에서 시험물질 투여에 의한 영향이 관찰되었으나, 전위에서 나타난 소견은 설치류에 종특이적으로 나타나는 독성임이 인정되므로, 사람에서의 외삽을 전제로 할 경우 NOAEL을 수컷 4,000/20 mg/kg/day, 암컷 1,000/5 mg/kg/day로 판단하는 것은 인정 가능함
- 두 성분의 표적기관이 오메가-3-산에틸에스테르의 경우 간, 폐, 부신(랫드), 부신, 신장, 고환(개), 아토르바스타틴의 경우 간, 골격근, 위장(랫드), 담낭(개), 소장(개), 뇌/시신경(개)로 표적기관 일부가 동일하나, 13주 반복투

여독성시험 결과 새로운 독성반응이나 독성 상가작용은 관찰되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 1상 시험(BE, DDI)
 - Compliance statement for a Clinical study report(2018.09.10.)
 - IEC/IRB membership list(V79, 2017.12.18.)
 - 분석 Quality assurance statement(2018.09.10.)
 - Certificate of recognition
 - GLP compliant facility(발행일: 2017.06.26.)
 - Project Team Members list
 - Investigators Curriculum Vitae
 - GCP requirements: 170224, 170225
 - Laboratory certificate 1, 2
 - Audit certificate
- 치료적 확증 임상시험 :
 - 2021.06.04. 품목허가(임상시험 포함) 접수 알림[건일제약(주), 아토메가연질캡슐5/1000mg]
(순환신경계약품과-1536호)
 - 2021.08.06. 품목허가 신청 의약품의 임상시험 평가 결과 알림[건일제약(주), 아토메가연질캡슐5_1000mg]
(임상정책과-4131호)

⇒ 결과: 임상시험 실패조사 대상 미해당 임상시험임

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건(제1상 2건, 제3상 1건)

시험 종류	시험번호	시험목적	시험디자인 및 대조군	시험약	시험 대상자수	시험대상자	투여 기간
DDI (1상)	17225	약동학적 특성 비교 평가	공개 무작위배정 단회투여 3×6 교차시험	1, 2, 3기 중 해당 투여군에 따라 Omega-3-acid ethylester 1,000mg 4 캡슐 단독투여 또는 Atorvastatin 20mg 1 정 단독투여 또는 아토메가연질캡슐 4캡슐 단독투여 후 각 성분 교차 투여	업체요청 에 따른 비공개	건강한 시험대상자	업체요 청에 따른 비공개
BE (1상)	170224	약동학적 특성 비교 평가	공개 무작위배정 단회투여	시험군: 아토메가연질캡슐 4캡슐 Atorvastatin 5mg/ Omega-3-acid ethylester 1,000mg/캡슐	업체요청 에 따른 비공개	건강한 시험대상자	단업체 요청에 따른

시험 종류	시험번호	시험목적	시험디자인 및 대조군	시험약	시험 대상자수	시험대상자	투여 기간
			2x2 교차시험	대조군: 소르티스정 20mg 1정, 오마코연질캡슐 1,000mg/4캡슐			비공개
3상	12-OR -8301	유효성 및 안전성 비교 평가	다기관 무작위배정 이중눈가림 평행설계	시험군: KI1106[Atorvastatin 5mg, Omega-3-acid ethyl esters 90 1g]/4캡슐 대조약: 리피토정 20mg/1정	업체요청 에 따른 비공개	복합형 이상지질혈증 시험대상자	업체요 청에 따른 비공개

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																																													
생물약제학 시험																																																					
1상	170224 (캐나다)	약동학적 특성 비교 평가	공개 무작위배정 단회투여 2x2 교차 시험	건강한 성인 100명	고지방식이 후 시험약(복합제; 5/1,000mg, 4캡슐) 또는 대조약(병용, Sortis 20mg 1정 + Omacor 1,000mg 4캡슐	단회	<약동학> 혈중 아토르바스타틴 (atorvastatin, ortho-OH-atorvastatin, para-OH-atorvastatin), 및 총 EPA, 총 DHA의 Cmax, Tmax, AUCt, AUCinf, t1/2 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사	· PK 파라미터 1) Atorvastatin <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>83.55%</td><td>80.94-86.23%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>61.76%</td><td>56.86-67.09%</td></tr></table> 2) ortho-OH-atorvastatin <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>88.37%</td><td>86.18-90.62%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>82.72%</td><td>78.16-87.54%</td></tr></table> 3) para-OH-atorvastatin <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>98.73%</td><td>96.48-101.03%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>99.72%</td><td>95.08-104.60%</td></tr></table> 4) 기저치 보정된 총 EPA <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>98.73%</td><td>94.80-102.84%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>96.58%</td><td>91.40-102.06%</td></tr></table> 5) 기저치 보정된 총 DHA <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>97.75%</td><td>91.43-104.51%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>96.00%</td><td>89.40-103.09%</td></tr></table> · 이상반응: 32명(61건) - 가장 빈번한 이상반응: 두통 12명(16건), 졸림 6명 (6건), 근육통 3명(4건) 등		ratio	90% CI	AUCt	83.55%	80.94-86.23%	Cmax	61.76%	56.86-67.09%		ratio	90% CI	AUCt	88.37%	86.18-90.62%	Cmax	82.72%	78.16-87.54%		ratio	90% CI	AUCt	98.73%	96.48-101.03%	Cmax	99.72%	95.08-104.60%		ratio	90% CI	AUCt	98.73%	94.80-102.84%	Cmax	96.58%	91.40-102.06%		ratio	90% CI	AUCt	97.75%	91.43-104.51%	Cmax	96.00%	89.40-103.09%
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	83.55%	80.94-86.23%																																																			
Cmax	61.76%	56.86-67.09%																																																			
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	88.37%	86.18-90.62%																																																			
Cmax	82.72%	78.16-87.54%																																																			
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	98.73%	96.48-101.03%																																																			
Cmax	99.72%	95.08-104.60%																																																			
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	98.73%	94.80-102.84%																																																			
Cmax	96.58%	91.40-102.06%																																																			
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	97.75%	91.43-104.51%																																																			
Cmax	96.00%	89.40-103.09%																																																			

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	170225	약동학적 특성	공개,	건강한	1,2, 3기 중	단회	<약동학>	· PK 파라미터

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																																													
	(캐나다)	비교 평가 (주성분 간의 약물상호작용 평가)	무작위배 정, 단회투여, 3×6 교차 공개, 단 일군	성인 24명(군당 8명)	해당 투여군 에 따라 Omega-3-acid ethyl ester 1,000mg 4 캡 슐 단독투여 또는 Atorvastatin 20mg 1 정 단 독투여 또는 아토메가연질 캡슐 4캡슐 단독투여 후 각 성분 교차 투여		혈중 아토르바스타틴 (atorvastatin, ortho-OH-atorvastatin, para-OH-atorvastatin), 및 총 EPA, 총 DHA의 Cmax, Tmax, AUCt, AUCinf, t1/2 <안전성> 이상반응, 시험실적 검사	1) Atorvastatin <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>91.01%</td><td>84.75-97.73%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>70.60%</td><td>56.84-87.69%</td></tr></table> 2) ortho-OH-atorvastatin <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>99.55%</td><td>94.07-105.35%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>99.04%</td><td>90.36-108.57%</td></tr></table> 3) para-OH-atorvastatin <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>106.79%</td><td>101.99-111.81%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>117.69%</td><td>107.82-128.47%</td></tr></table> 4) 기저치 보정된 총 EPA <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>96.71%</td><td>90.28-103.60%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>87.58%</td><td>78.92-97.19%</td></tr></table> 5) 기저치 보정된 총 DHA <table><tr><td></td><td>ratio</td><td>90% CI</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>87.93%</td><td>77.46-99.82%</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>89.96%</td><td>79.15-102.26%</td></tr></table> · 이상반응: 12명(19건) - 가장 빈번한 이상반응: 두통 6명(6건), 비인두염 3명(3건) 등		ratio	90% CI	AUCt	91.01%	84.75-97.73%	Cmax	70.60%	56.84-87.69%		ratio	90% CI	AUCt	99.55%	94.07-105.35%	Cmax	99.04%	90.36-108.57%		ratio	90% CI	AUCt	106.79%	101.99-111.81%	Cmax	117.69%	107.82-128.47%		ratio	90% CI	AUCt	96.71%	90.28-103.60%	Cmax	87.58%	78.92-97.19%		ratio	90% CI	AUCt	87.93%	77.46-99.82%	Cmax	89.96%	79.15-102.26%
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	91.01%	84.75-97.73%																																																			
Cmax	70.60%	56.84-87.69%																																																			
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	99.55%	94.07-105.35%																																																			
Cmax	99.04%	90.36-108.57%																																																			
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	106.79%	101.99-111.81%																																																			
Cmax	117.69%	107.82-128.47%																																																			
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	96.71%	90.28-103.60%																																																			
Cmax	87.58%	78.92-97.19%																																																			
	ratio	90% CI																																																			
AUCt	87.93%	77.46-99.82%																																																			
Cmax	89.96%	79.15-102.26%																																																			

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 1건의 치료적 확증 임상시험 실시(Ver3.0, 2019.06.20.)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
3상	12-OR-8301	이중눈가림, 평행설계, 무작위배정, 다기관	복합형 이상지 질혈증 환자 (아토르바스타 틴 20mg으로 LDL-C는 적절 히 조절되나, TG가 적절히 조절되지 않는 환자 215명	KI1106 20/4,000mg 105명 리포토정 20mg 110명	8주	<유효성> ·1차평가변수: 베이스라인 대비 8주차 Non-HDL-C 변화율 ·2차평가변수: 그 외 혈중 베이스라인 대비 4주, 8주차 지질수치 변화율 <안전성> ·이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검진, 심전도 검사	<유효성> ·1차 평가변수: 리포토정 대비 Non-HDL-C가 유의하게 감소함 <안전성> ·투여군간 이상반응 발생 차이 없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [12-OR-8301] Atorvastatin 단독요법으로 LDL-C는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 환자에서 KI1106의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 평행설계, 무작위배정, 다기관 제3상 임상시험
 - 총 215명이 무작위배정되어 KI1106(시험군 105명) 또는 아토르바스타틴 20mg(대조군 110명)을 8주간 투여받았으며 204명이 시험을 완료하였음

시험대상자 수:

	시험군	대조군	총 시험대상자 수
목표 시험대상자 수 (Drop-out(20%) 포함)	107	107	214
임상시험에 등록된 시험대상자 수	-	-	558
무작위 배정된 시험대상자 수	105	110	215
Safety 분석 시험대상자 수	105	110	215
FA 분석 시험대상자 수	97	103	200
PP 분석 시험대상자 수	92	93	185

- 시험디자인: 무작위배정, 이중눈가림, 평행군

Screening (Run-in)		Treatment		
방문1	방문2	방문3	방문4	방문5
D -35~-28	D -7~-1	D 0	D 28±3	D 56±3
Atorvastatin 20mg		KI1106 4Capsule + Atorvastatin Placebo 20mg		
		KI1106 Placebo 4Capsule + Atorvastatin 20mg		
스크리닝 방문	채혈 방문	무작위배정 방문	중간 방문	종료 방문

- 8주간 1일 1회 임상시험용의약품을 투여한 결과,

- 1차 평가변수인 8주 후 베이스라인 대비 non-HDL-C 감소율에서, 복합제 투여시 아토르바스타틴 단독 투여

시에 비하여 non-HDL-C가 유의적으로 감소함을 입증하였음

- 또한, 복합제 투여시 아토르바스타틴 단독 투여시에 비하여 non-HDL-C(4, 8주), TC(4, 8주), TG(4, 8주), HDL-C(4, 8주), VLDL-C(4, 8주), apo A-I(8주)에서 개선을 보였으나, LDL-C(4, 8주), apo A-I(4주), apo B(4, 8주)에서는 대조군과 시험군에서 유의한 차이는 없었음

Table 2.7.3.2-1 유효성 평가결과(FA Set)

		아토메가 연질캡슐 (Mean±SD)	리피토정 20mg 단독요법 (Mean±SD)	p-value
Non HDL-C	4 주 변화율(%)	-11.40±19.74	2.40±21.88	p<0.0001
	8 주 변화율(%)	-10.18±21.13	3.85±21.87	p<0.0001
Total Cholesterol	4 주 변화율(%)	-6.71±15.64	2.08±16.70	p=0.0003
	8 주 변화율(%)	-5.74±17.05	3.36±16.86	p=0.0002
Triglycende	4 주 변화율(%)	-28.90±35.53	2.00 ±36.38	p<0.0001
	8 주 변화율(%)	-30.81±29.75	2.05±36.09	p<0.0001
LDL-C	4 주 변화율(%)	0.30±25.22	6.05 ±29.66	p=0.1586
	8 주 변화율(%)	3.04±27.35	5.94±24.88	p=0.4342
HDL-C	4 주 변화율(%)	8.00±17.81	2.52±15.41	p=0.0266
	8 주 변화율(%)	8.19±18.00	3.25±15.25	p=0.0374
VLDL-C	4 주 변화율(%)	-28.23±45.85	-0.36 ±43.26	p<0.0001
	8 주 변화율(%)	-32.11±32.67	2.94±41.22	p<0.0001
Apo A-I	4 주 변화율(%)	-0.99±13.27	-0.02 ±12.08	p=0.6078
	8 주 변화율(%)	-2.30±12.77	1.24±11.24	p=0.0383
Apo B	4 주 변화율(%)	-2.51±19.75	1.97 ±20.90	p=0.1370
	8 주 변화율(%)	-2.29±19.20	2.35 ±19.68	p=0.0930

- 이상반응은 29명에서 38건 보고됨

- 이상반응 발현율: 시험군 15.24%(16/105명, 21건), 대조군 11.82%(13/110명, 17건)

표 55. 이상반응 요약 (Safety Set)

	KI1106 (N=105)			리피토정 20mg (N=110)			p-value
	발현율 n (%)	95% 신뢰구간 (하한, 상한)	발현건수	발현율 n (%)	95% 신뢰구간 (하한, 상한)	발현건수	
이상반응	16 (15.24)	(8.97, 23.56)	21	13 (11.82)	(6.45, 19.36)	17	0.4631 [†]
약물이상반응 ^a	2 (1.90)	(0.23, 6.71)	2	4 (3.64)	(1.00, 9.05)	5	0.6836 [‡]
중대한 이상반응	2 (1.90)	(0.23, 6.71)	2	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1	0.6146 [‡]
중대한 약물이상반응 ^a	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0	NA
이상반응으로 인한 중도탈락 ^b	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	2 (1.82)	(0.22, 6.41)	3	0.4979 [‡]

[†] Chi-square Test, [‡] Fisher's Exact Test

^a 약물이상반응: 임상약과의 인과관계가 "명확히 관련 있음", "관련이 있다고 생각됨", "관련이 있을 가능성 있음", "불명"을 포함한 이상반응

^b 중도탈락 사유가 '시험대상자에게 중대한 이상반응(Serious Adverse Events)이 발생한 경우 혹은 이상반응(Adverse Events)으로 인하여 시험대상자가 시험 중단을 요구하는 경우'인 시험대상자 중 임상약 관련 조치가 '영구 중단'인 이상반응 발현율에 대한 백분율(%)은 Safety Set을 기준으로 계산됨

95% 신뢰구간은 Exact Method를 이용하여 계산

'36-S010' 대상자는 'KI1106'으로 배정 받았으나, IP 불출 오류로 인해 실제 '리피토정 20mg'을 복용하였으며, 분석에서는 ITT 원칙에 따라 'KI1106' 군으로 분석 진행

- 시험군에서 가장 빈번한 이상반응은 변비(2명, 1.90%), 대조군에서 가장 빈번한 이상반응은 어지러움(2명, 1.82%)으로 나타남

표 63. 이상반응 발현현황 (Safety Set)

	KI1106 (N=105)			리피토정 20mg (N=110)		
	발현율 n (%)	95% 신뢰구간 (하한, 상한)	발현 건수	발현율 n (%)	95% 신뢰구간 (하한, 상한)	발현 건수
Gastrointestinal disorders	3 (2.86)	(0.59, 8.12)	3	5 (4.55)	(1.49, 10.29)	5
Constipation	2 (1.90)	(0.23, 6.71)	2	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Diarrhoea	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Colitis	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Dental caries	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Dyspepsia	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Oesophagitis	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Nervous system disorders	2 (1.90)	(0.23, 6.71)	2	2 (1.82)	(0.22, 6.41)	2
Dizziness	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	2 (1.82)	(0.22, 6.41)	2
Diabetic neuropathy	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
IVth nerve paralysis	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.90)	(0.23, 6.71)	2	2 (1.82)	(0.22, 6.41)	4
Contusion	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Ligament sprain	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Muscle strain	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Skin abrasion	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Upper limb fracture	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Wound	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Investigations	4 (3.81)	(1.05, 9.47)	4	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Blood creatine phosphokinase increased*	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Blood glucose increased	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Blood triglycerides increased	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
General disorders and administration site conditions	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Chest discomfort	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Infections and infestations	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	2 (1.82)	(0.22, 6.41)	2
Bronchitis	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Cystitis	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Otitis media acute	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (2.86)	(0.59, 8.12)	3	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Back pain	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Osteoarthritis	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Pain in extremity	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00, 3.30)	0
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Diabetes mellitus	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Reproductive system and breast disorders	1 (0.95)	(0.02, 5.19)	1	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.00)	(0.00, 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02, 4.96)	1

Erectile dysfunction	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	1 (0.91)	(0.02 , 4.96)	1
Cough	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	1 (0.91)	(0.02 , 4.96)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Papule	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Ear and labyrinth disorders	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Hypacusis	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Hepatobiliary disorders	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Hepatic steatosis	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Renal and urinary disorders	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Haematuria	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
합계	16 (15.24)	(8.97 , 23.56)	21	13 (11.82)	(6.45 , 19.36)	17

95% 신뢰구간은 Exact Method를 이용하여 계산

Coding Dictionary : MedDRA 20.0

*'36-S010' 대상자는 'KI1106'으로 배정 받았으나, IP 불출 오류로 인해 실제 '리피토정 20mg'을 복용하였으며, 분석에서는 ITT 원칙에 따라 'KI1106' 군으로 분석 진행

- 중대한 이상반응이 3건(시험군(팔골절, 혈당증가), 대조군(대장염))이 보고되었으나 약물과의 인과관계는 없는 것으로 판단됨
- 약물이상반응은 시험군 1.90%(2/105명, 2건), 대조군 3.64%(4/110명, 5건)로 나타남
 - 시험군: 혈액크레아티닌포스포키나제증가(관련성 있음)*, 골관절염(관련 가능성 있음) 각 1명(0.95%, 1건)
 - 대조군: 어지러움(관련성 있음, 관련 있을 가능성 있음 각 1건) 2명(1.82%, 2건), 설사(관련성 있음), 소화불량(관련 가능성 있음), 양성전립선비대증(관련 가능성 있음)이 각 1명(0.91%, 1건) 발생
- * 혈액크레아티닌포스포키나제증가(36-S010): 시험군으로 무작위배정을 받았으나, IP 불출오류로 인해 실제 '대조군(리피토정)'을 복용하였으며, 분석에서는 ITT 원칙에 따라 시험군으로 분석

표 64. 약물이상반응 발현현황 (Safety Set)

	KI1106 (N=105)			리피토정 20mg (N=110)		
	발현율	95% 신뢰구간	발현건수	발현율	95% 신뢰구간	발현건수
	n (%)	(하한 , 상한)		n (%)	(하한 , 상한)	
Gastrointestinal disorders	0 (0.00)	(0.00 , 3.45)	0	2 (1.82)	(0.22 , 6.41)	2
Diarrhoea	0 (0.00)	(0.00 , 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02 , 4.96)	1
Dyspepsia	0 (0.00)	(0.00 , 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02 , 4.96)	1
Nervous system disorders	0 (0.00)	(0.00 , 3.45)	0	2 (1.82)	(0.22 , 6.41)	2
Dizziness	0 (0.00)	(0.00 , 3.45)	0	2 (1.82)	(0.22 , 6.41)	2
Investigations	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Blood creatine phosphokinase increased*	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Osteoarthritis	1 (0.95)	(0.02 , 5.19)	1	0 (0.00)	(0.00 , 3.30)	0
Reproductive system and breast disorders	0 (0.00)	(0.00 , 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02 , 4.96)	1
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.00)	(0.00 , 3.45)	0	1 (0.91)	(0.02 , 4.96)	1
합계	2 (1.90)	(0.23 , 6.71)	2	4 (3.64)	(1.00 , 9.05)	5

- 이상반응으로 인한 중도탈락 대상자는 대조군에서 2명(3건) 발생함(가슴불편함(관련없음), 소화불량(관련 가능성 있음), 어지러움(관련있음))
- 하위분석(만 65세 이상, 고혈압 환자, 당뇨병자, 성별) 시, 시험군과 대조군 사이 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료적 확증 임상시험에서 8주간 투여 시 시험약 투여군에서 아토르바스타틴 단일제 투여군에 비하여 non-HDL-C 변화율이 유의하게 감소하였음
- 8주 투여시 지질 수치 변화율(%)

(median값)	복합제 (n=97)	아토르바스타틴 (n=103)	p값
non-HDL-C	-12.82	2.27	<0.0001
TG	-38.07	-0.55	<0.0001
TC	-9.14	3.50	0.0002
VLDL-C	-37.93	-4.84	<0.0001
HDL-C	4.88	0.00	0.0374
Apo A-I	-3.02	0.42	0.0383
Apo B	-4.10	0.81	0.0930
LDL-C	-0.96	1.85	0.4342

- 아토르바스타틴 20mg을 run-in 기간(4주) 동안 투여하여 LDL-C 수치가 잘 조절되고 있던 환자에서, 대조군에서 동일한 용량을 지속하였음에도 불구하고 기저치 대비 LDL-C의 변화율이 유의적으로 상승됨이 관찰된 것은 과체중 환자 및 이노제를 투여하고 있던 환자와 같은 특수 증례 등의 변동성에 인한 것으로 판단됨
- 하위 그룹(고령자, 고혈압 환자, 당뇨병자, 성별)에 대한 유효성 분석한 결과, 유효성은 FA set의 결과와 유사하게 시험군에서 non-HDL-C가 유의적으로 감소됨이 확인됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 215명의 시험대상자 중 29명에서 38건의 이상반응이 보고되었으나, 대부분 경증이었으며, 약물이상반응은 시험군에서 혈액크레아티닌포스포키나제증가와 골관절염이 보고되었음
- 하위 그룹에 대한 안전성 분석한 결과, 이상반응 발현율이 유의하게 달라지는 그룹은 없었음
- 혈액크레아티닌포스포키나제증가'개체(36-S010)가 IP 불출오류임을 확인되어, 복합제 투여로 인한 약물이상반응이 아니지만, '골관절염'은 약물과의 인과관계가 배제될 수 없으므로 복합제로 인한 약물이상반응으로 인정 가능함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 치료적 확증 임상시험에서 8주간 투여시 시험약 투여군에서 아토르바스타틴 단일제 투여군 대비 non-HDL-C 변화율이 유의하게 감소하였고, 복합제 투여로 인한 상가적인 독성 정보는 수집되지 않음
- 임상약리시험에서 각 단일제의 복합 시 두 약물간의 상호작용에 대한 증거가 관찰되지 않았음
- 생물약제학시험에서 리피토정20mg 1정과 오마코연질캡슐 4캡슐을 병용투여하였을 때와 아토메가연질캡슐 5/1000mg 4캡슐 병용투여시 아토르바스타틴의 Cmax의 동등성을 입증할 수 없었으므로, 신청한 효능효과는 3상 임상시험의 결과로만 인정 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	건일제약(주)	허가일	2022.07.05
제품명	아토메가연질캡슐5/1000 밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.0, 2021.06.21.
주성분 및 함량	·1캡슐(1,530.285mg) 중, - 아토르바스타틴칼슘삼수화물 (USP) : 5.425 mg (아토르바스타틴으로서 5.0 mg) - 오메가-3-산에틸에스테르90 : 1,000 mg		
효능·효과			

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
골관절염	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
CPK 상승, 근육병증, AST 상승, ALT 상승, LDL-C 상승, 간염, 간질성 폐질환	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
고령자, 장기투여환자	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사	첨부문서

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

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 경고

현재한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 이 약의 치료를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전해질 장애 및 제어되지 않는 간질)를 갖는 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다(‘일반적 주의 근육병증/횡문근융해’ 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
- 3) 근질환 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 5) 18세 미만의 소아
- 6) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자(‘이상반응’항 참조)
- 2) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK 수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.
 - (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자
 - (2) 갑상샘기능저하증 환자
 - (3) 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
 - (4) 스타틴계열이나 피브레이트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
 - (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 소인이 있는 환자
- 3) 심한 외상 및 수술 등 출혈의 고위험 상태에 있는 환자
- 4) 간기능 장애환자
- 5) 생선에 과민성 또는 알러지가 있는 환자

4. 이상반응

- 1) 이 약으로 수행한 임상시험에서 수집된 정보

이 약의 안전성은 아토르바스타틴 20mg 단독요법으로 LDL-C는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 관상동맥심질환 고위험군환자를 대상으로 이 약(105명) 또는 아토르바스타틴(110명)을 8주간 투여한 임상시험에서 평가되었다.

이 약군 105명 중 총 16명(15.24%)에서 이상반응이 보고되었다.

이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상사례는 다음과 같다.

기관계	발현빈도	
	흔하게 (≥1%, <10%)	흔하지 않게 (≥0.1%, <1%)
위장관 장애	변비	식도염
감염 및 기생충 감염		ALT 상승, CPK 상승, TG 상승, 혈당 상승
근골격 및 결합조직 장애		골관절염*, 등허리 통증, 사지 통증
신경계 장애		당뇨신경병증, 제Ⅳ 뇌신경 신경마비
손상, 중독 및 시술 합병증		타박상, 상지 골절
감염 및 기생충 감염		급성 중이염
생식계 및 유방 장애		발기 기능 장애
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		기침
피부 및 피하조직 장애		구진
귀 및 미로 장애		청각 저하
간담도계 장애		간 지방증
신장 및 요로장애		혈뇨
*보고된 이상반응 중 약물과의 관련성이 의심되는 것으로 판단된 이상반응		

2) 이 약의 각 주성분에 대한 추가적인 정보

아래에 명시된 정보는 아토르바스타틴 및 오메가-3-산에틸에스테르 개개의 성분에 대한 임상 시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 아토르바스타틴에서 수집된 정보

① 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 아토르바스타틴과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2 % 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자(이 약 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0 %와 아토르바스타틴 투여군의 5.2 %에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.

② 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 아토르바스타틴의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

(1) 전신 : 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열

(2) 감염 : 자주 코인두염

(3) 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진

(4) 소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 체장염

(5) 호흡기계 : 자주 인두·후두 통증, 코피

- (6) 정신계 : 때때로 불면증, 악몽
- (7) 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증
- (8) 근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 파열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 근육파열, 매우 드물게 루푸스양 증후군, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증
- (9) 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증
- (10) 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
- (11) 간·담도계 : 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전
- (12) 눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
- (13) 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실
- (14) 피부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)
- (15) 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
- (16) 검사 : 자주 간기능 검사이상, 혈중 CK 증가, 때때로 요중 백혈구 양성
- ③ 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.

- (1) 정신계 : 악몽
- (2) 눈 : 시야 흐림
- (3) 귀 : 이명
- (4) 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위·십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후중(배설 뒤 남은 통증)
- (5) 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
- (6) 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진
- (7) 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승
- (8) 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
- (9) 비뇨생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨
- (10) 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
- (11) 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종

(12) 특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착

(13) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈

(14) 내분비계 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방

(15) 신장 : 칼륨상승, BUN상승

(16) 기타 : 뇌경색, 심계항진, 빈맥

(17) 검사 : 소변 중 백혈구 양성

④ 혈장 CK 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생한데 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다.

⑤ 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.

(1) 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78 %(205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다.

(2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 아토르바스타틴을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70 %(97례/2,625례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.

⑥ 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

(1) 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

(2) 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례

(3) 비뇨생식기계 : 성적 기능이상

(4) 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)

(5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

⑦ 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989-2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

AST증가

○ 오메가-3-산에틸에스테르에서 수집된 정보

① 8건의 고트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia)에 대한 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 평행군 임상시험에서 1%이상의 환자에서 발생한 약물관련 이상반응은 [표 1]과 같다. 임상시험에서 오메가-3-산에틸에스테르 투여환자의 3.5%, 위약 투여환자의 2.6%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.

[표 1] 고트리글리세라이드혈증 환자 대상 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응	오마코 4g/일 (N=226)		위약 (N=228)	
	N	%	N	%
1건 이상 이상반응이 발생한 환자수	80	35.4	63	27.6
전신				
요통	5	2.2	3	1.3
감기증상	8	3.5	3	1.3
감염	10	4.4	5	2.2
통증	4	1.8	3	1.3
심혈관계				
협심증	3	1.3	2	0.9
소화기계				
소화불량	7	3.1	6	2.6
트림	11	4.9	5	2.2
피부				
발진	4	1.8	1	0.4
특수감각				
미각도착	6	2.7	0	0.0

② 임상시험기간 동안에 관찰된 기타 이상반응

고트리글리세라이드혈증 22건의 임상시험에서 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 복부 팽창, 무력증, 체취, 흉통, 오한, 자살, 발열, 전신부종, 진균감염, 권태감, 목의 통증, 종양, 류마티스성 관절염, 급사(sudden death), 바이러스성 감염
- 심혈관계 : 부정맥, 우회로조성술(bypass surgery), 심장정지, 고지혈증, 고혈압, 편두통, 심근경색, 심근허혈, 폐색, 말초혈관 장애, 실신, 빈맥
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 구강건조, 연하장애, 결장염, 대변실금, 위염, 위장염, 위장장애, 식욕증가, 장폐쇄, 흑색변(melena), 췌장염, 이급후증, 구토, 생선 냄새·맛에 기인한 역류나 트림, 오심, 고창, 설사
- 혈액-림프계 :림프절병증
- 대사 및 영양장애 : 부종, 고혈당증, ALT 및 AST 증가
- 근골격계 : 관절통, 관절염, 근육통, 병적 골절, 힘줄 장애
- 신경계 : 중추신경계 종양, 우울증, 어지럼증, 감정의 불안정, 안면마비, 불면, 혈관확장, 현기

- 호흡기계 : 천식, 기관지염, 잦은 기침, 호흡곤란, 코피, 후두염, 인두염, 폐렴, 비염, 부비동염
- 피부 : 탈모, 습진, 가려움증, 발한
- 특수감각 : 백내장
- 비뇨생식계 : 자궁경부이상, 자궁내막종양, 부고환염, 발기부전

③ 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 6년동안 759명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 20.95%(159명/759명, 240건)이었고, 이 중 오메가-3-산에틸에스테르와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.95%(30명/759명, 37건)이며, 소화불량 0.79%(6명/759명, 6건), 어지러움 0.40%(3명/759명, 3건), 두통, 변비, 오심(욕지기, 구역), 위장관 장애, ALT상승, AST상승, 가려움(증) 각각 0.26%(2명/759명, 2건), 감각이상, 설사, 구강건조, 흉통, 흉부 불쾌감, 부종, 피로, 불쾌감, 체중 감소, 근육통, 고지혈증, 기관지염, 호흡 곤란, 기침 각각 0.13%(1명/759명, 1건)이 보고되었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.
- 예상하지 못한 약물유해반응은 총 5건 발생하였으며, 발현사례로는 감각이상, 흉부불쾌감, 피로, 불쾌감, 체중감소 각 1건이었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.

④ 기타 : 국외 임상시험에서 때때로(0.1%~1% 정도) 저혈압, 위장관출혈, 통풍과 같은 이상반응이 추가로 보고되었다.

⑤ 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(type II b형) 환자에서 오메가-3-산에틸에스테르 1000mg 4캡슐과 아토르바스타틴 20mg 1정의 병용요법(1일 1회, 8주간 복용)의 유효성과 안전성을 평가한 1건의 임상시험에서 오메가-3-산에틸에스테르와 아토르바스타틴 병용투여군 42명 중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 소화기계 : 변비, 상복부 불쾌감, 대장 폴립(large intestine polyp), 치통
- 신경계 : 두통, 졸음, 감각이상, 실신
- 감염 : 비인두염, 대상포진
- 호흡기계 : 만성폐쇄성폐질환, 콧물
- 전신 및 투여부위 이상 : 급사(sudden death)
- 피부 및 피하조직계 : 가려움증
- 근골격계 : 관절통
- 비뇨생식계 : 혈뇨

5. 일반적 주의

○ 아토르바스타틴

- 1) 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.
- 2) 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않았다.
- 3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.

- 4) 간염 : 아토르바스타틴의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.
- 5) 가임여성 : 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 6) 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.
- 7) 근육병증/횡문근융해 : 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다.

다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있다. 시클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 특정한 약물과 아토르바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다.

스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

근육통 확산, 근긴장, 근육허약 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무기력 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육허약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다.

이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브릭산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 엘바스비르, 그라조프레비르, 텔라프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가된다 ('6. 상호작용' 항 참조). 피브릭산유도체, C형 간염 바이러스 억제제(다클라타스비르, 아수나프레비르, 레디파스비르/소포스부비르 등), 레테르모비르, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 또는 근육허약(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 퓨시드산(경구제)은 병용투여하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.

횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

- 8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연

관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 지속적인 증가[정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남]가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 나타났다(10 mg투여군 0.2 %, 20 mg투여군 0.2 %, 40 mg투여군 0.6 %, 80 mg투여군 2.3 %).

이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다.

아토르바스타틴은 알코올남용자(과다복용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

9) 내분비 기능 : 아토르바스타틴을 포함한 HMC-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈청 당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 이익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈 발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 있었다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여진다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

11) CK치 측정 : CK는 격심한 운동 후 또는 CK치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안된다. CK치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5 ~ 7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.

12) 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다.

이 약 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 CK 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우[정상상한치(ULN)의 5배 초과] 치료는 중단되어야 한다.

근육증상이 중증이고 매일 불편한 경우, CK 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 한다.

증상이 해소되고 CK 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다.

이 약은 임상적으로 CK 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 횡문근융해가 진단되거나 의심될 경우 중단해야한다.

13) 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 : 피부

점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사증후군(리엘증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.

14) 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.

○ 오메가-3-산에틸에스테르

1) 치료 일반

· 초기 치료

이 약 치료를 실시하기 전에 실험실적 검사를 통해 환자의 트리글리세라이드 수치가 지속적으로 정상 범위를 벗어나 있음을 확인해야 한다.

일반적으로 임상지침에 따라 과체중 및 알코올 과다섭취는 고트리글리세라이드혈증의 주요인자가 될 수 있으므로 약물요법을 시작하기 전에 적절한 식이요법과 운동을 병행하고, 과체중 환자의 경우에는 체중 감량을 실시한다.

고트리글리세라이드혈증을 촉진하는 질환(갑상선기능 저하증, 당뇨)은 혈청 트리글리세라이드 수치를 개선시키기 위하여 적절히 치료되어야 한다. 약물요법을 고려하기 전에 고트리글리세라이드혈증을 악화시킨다고 알려진 약물치료(베타 차단제, 치아지드게 이노제, 에스트로겐 등)는 중단하거나 가능하다면 변경해야 한다.

· 치료의 지속

이 약으로 약물요법을 실시하는 동안 주기적으로 실험실적 검사를 시행하여 환자의 트리글리세라이드 수치를 측정하여야 한다. 투여 후 2개월 후에도 적절한 반응을 보이지 않은 환자에 대해서는 이 약의 치료를 중단해야 한다.

2) 지질조절제는 비약물요법으로 만족스러운 결과를 얻기 위하여 충분히 시도한 후에만 그 사용 여부를 고려해 볼 수 있다. 지질조절제를 사용한다고 해서 식이요법 준수의 중요성이 감소되지 않음을 환자에게 숙지시켜야 한다.

3) 오메가-3-산에틸에스테르는 외인성 고트리글리세라이드혈증(Ⅰ형 고킬로마이크론혈증)에는 사용되지 않으며, 2차성 내인성 고트리글리세라이드혈증에 대한 사용경험(특히 조절되지 않는 당뇨병 환자)은 제한적이다.

4) 고트리글리세라이드혈증에 대하여 피브레이트 제제와 병용 경험은 없다.

5) 실험실적 검사 : 일부 환자에서 AST 상승을 동반하지 않는 ALT 상승이 관찰되었다. 이 약을 투여하는 동안 ALT 수치를 주기적으로 점검해야 한다.

6) 몇몇 환자에서 오메가-3-산에틸에스테르는 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 수치를 증가시켰다. 다른 지질조절제와 마찬가지로 이 약을 투여하는 동안 LDL-cholesterol 수치를 주기적으로 점검해야 한다.

7) 오메가-3-산에틸에스테르 투여 기간동안 thromboxane A₂의 분비는 감소하나, 그외 응고인자에서는 의미있는 영향이 관찰되지 않았다. 오메가-3 지방산에 대한 일부 연구에서 출혈시간이 연장된 것으로 나타났으나, 이들 연구에 보고된 출혈시간은 정상 범위를 초과하지 않았

으며 임상적으로 유의한 사례는 없었다.

6. 상호작용

이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다. 다음은 아토르바스타틴 및 오메가-3-산에틸에스테르 개개 유효성분에 대한 약물 상호작용을 나타낸 것이다.

○ 아토르바스타틴

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증강은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.

(1) 에리트로마이신, 클라리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 4회 500 mg) 또는 클라리트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클라리트로마이신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 프로테아제 억제제와의 병용: 아토르바스타틴 AUC는 아토르바스타틴 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 아토르바스타틴의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라노비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 한다.

HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 아토르바스타틴을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포삼프레나비르, 또는 포삼프레나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 아토르바스타틴 용량이 20 mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다.

넬피나비르를 투여받는 HIV 환자에서, 아토르바스타틴의 치료는 40 mg을 제한되고, 아토르바스타틴의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다.

보세프레비르 800 mg, 1일 3회를 7일간 투여하고 6일째 아토르바스타틴 40 mg, 1일 1회를 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC와 Cmax가 증가하였다(AUC 비율 2.3, Cmax 비율 2.7). 보세프레비르를 투여받는 환자는 아토르바스타틴 용량이 1일 40 mg를 초과해서는 안 된다.

(3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 아토르바스타틴 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(4) 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르: 리토나비르는 강력한 CYP3A 억제제이고, 파리타프레비르, 리토나비르, 다사부비르는 BCRP 억제제이고, 파리타프레비르는 OATP1B1 억제제이므로 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 아토르바스타틴과 병용 시 아토르바스타틴의 노출을 증가시킬 수 있으므로 병용해서는 안된다.

2) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한

다.

3) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 아토르바스타틴을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시 (예. 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

4) 아토르바스타틴과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

5) 약물수송체 억제제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1 간-수송체의 기질이다. 또한, 아토르바스타틴은 유출수송체인 P-글리코프로테인(P-gp)의 기질이다. OATP1B1수송체 및 P-gp의 억제제(예, 시클로스포린)와 병용투여시, 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시켜, 근육병증과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 노출을 증가시켰다(AUC 비율: 8.7).

아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

글레카프레비르 및 피브렌타스비르는 OATP1B1, OATP1B3, P-gp 및 BCRP의 억제제이므로, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킨다. 이 약과 병용해서는 안된다.

1일 아토르바스타틴 20 mg과 레테르모비르 480 mg의 병용투여는 아토르바스타틴의 노출을 증가시켰다(AUC 비율: 3.29). 레테르모비르는 유출수송체 P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 및 간수송체 OATP1B1/1B3를 억제하여, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킨다. 아토르바스타틴 투여용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다.

병용투여 약물에 따른 CYP3A-및 OATP1B1/1B3-매개 약물상호작용정도는 레테르모비르와 시클로스포린의 병용투여와 다를 수 있다. 레테르모비르와 시클로스포린을 병용투여하는 환자에 아토르바스타틴의 사용은 금기이다.

유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다('일반적 주의'항 참조).

6) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80 mg 아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신의 AUC가 증가하였다(AUC 비율: 1.15). 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.

7) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 증가하였다(각각 AUC 비율: 1.28 및 AUC 비율: 1.19). 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시

이 사항을 고려하여야 한다.

- 8) 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 낮아졌다(농도비율: 0.74). 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용 투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.
- 9) 제산제 : 아토르바스타틴과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제 (antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 감소하였다(AUC 비율: 0.66). 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 10) 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
- 11) 안티피린 : 아토르바스타틴과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
- 12) 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 13) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- 14) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 증가하였으나((AUC 비율: 1.18), 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
- 15) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
- 16) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젬(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
- 17) 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
- 18) 퓨시드산(경구제): 비록 아토르바스타틴과 퓨시드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육 이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여를 일시적으로 중단한다.
- 19) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴의 감량을 고려해야 한다.
- 20) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 아토르바스타틴과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.
- 21) 겐피브로질: HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐피브로질과 병용 시 증가된 근육병증/횡문근 융해 위험으로 인해, 겐피브로질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.
- 22) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강화제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

23) 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

24) 병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향 및 아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향을 아래의 표에 요약하였다.

병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향			
병용약물 및 투여용량	아토르바스타틴		
	용량 (mg)	AUC 비율 ^{&}	C _{max} 비율 ^{&}
#시클로스포린 5.2 mg/kg/day, 안정적인 용량	10 mg 1일 1회를 28일간 투여	8.7	10.7
#디프라나비르 500 mg 1일 2회/리토나비르 200 mg 1일 2회, 7일간 투여	10 mg 단회투여	9.4	8.6
#글레카프레비르 400 mg 1일 1회/피브렌타스비르 120 mg 1일 1회, 7일간 투여	10 mg 1일 1회, 7일간 투여	8.3	22.0
#텔라프레비르 750 mg 매 8시간마다, 10일간 투여	20 mg 단회투여	7.9	10.6
#엘바스비르 50 mg 1일 1회/그라조프레비르 200 mg 1일 1회, 13일간 투여	10 mg 단회투여	1.95	4.3
#보세프레비르 800 mg 1일 3회, 7일간 투여	40 mg 단회투여	2.3	2.7
#로피나비르 400 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 14일간 투여	20 mg 1일 1회, 4일간 투여	5.9	4.7
#, †사퀴나비르 400 mg 1일 2회/리토나비르 400 mg 1일 2회, 15일간 투여	40 mg 1일 1회, 4일간 투여	3.9	4.3
#클래리트로마이신 500 mg 1일 2회, 9일간 투여	80 mg 1일 1회, 8일간 투여	4.5	5.4
#다루나비르 300 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 9일간 투여	10 mg 1일 1회, 4일간 투여	3.4	2.2
#이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 4일간 투여	40 mg 단회투여	3.3	1.20
#레테르모비르 480 mg 1일 1회, 10일간 투여	20 mg 단회투여	3.29	2.17
#포삼프레나비르 700 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 14일간 투여	10 mg 1일 1회, 4일간 투여	2.5	2.8
#포삼프레나비르 1400 mg 1일 2회, 14일간 투여	10 mg 1일 1회, 4일간 투여	2.3	4.0

#넬피나비르 1250 mg 1일 2회, 14일간 투여	10 mg 1일 1회, 28일간 투여	1.74	2.2
#자몽주스, 240 mL 1일 1회*	40 mg 단회투여	1.37	1.16
딜티아젬 240 mg 1일 1회, 28일간 투여	40 mg 단회투여	1.51	1.00
에리트로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간 투여	10 mg 단회투여	1.33	1.38
암로디핀 10 mg, 단회 투여	80 mg 단회투여	1.18	0.91
시메티딘 300 mg 1일 4회, 2주간 투여	10 mg 1일 1회, 2주간 투여	1.00	0.89
콜레스티폴 10 g 1일 2회, 24주간 투여	40 mg 1일 1회, 8주간 투여	NA	0.74**
마록스티시® 30 mL 1일 4회, 17일간 투여	10 mg 1일 1회, 15일간 투여	0.66	0.67
에파비렌즈 600 mg 1일 1회, 14일간 투여	10 mg, 3일간 투여	0.59	1.01
#리팜피신 600 mg 1일 1회, 7일간 투여 (병용투여)†	40 mg 단회투여	1.12	2.9
#리팜피신 600 mg 1일 1회, 5일간 투여 (개별적으로 투여)†	40 mg 단회투여	0.20	0.60
#겔피브로질 600 mg 1일2회, 7일간 투여	40 mg 단회투여	1.35	1.00
#페노피브레이트 160 mg 1일 1회, 7일간 투여	40 mg 단회투여	1.03	1.02

& 아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율.

임상적 유의성은 5. 일반적 주의 및 6. 상호작용 참고.

* 과도한 자몽주스 섭취(≥ 750 mL-1.2 L/day)시, 아토르바스타틴의 AUC(AUC 비율: 2.5)가 증가됨이 보고되었다.

** 약물투여의 8-16 시간 후에 단회 채취한 시료에 근거한 비율

† 리팜피신의 이중 상호작용 기전 때문에 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용투여 시 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 나중에 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의미하게 감소한다.

‡ 이 시험에서 투여된 사퀴나비르와 리토나비르 병용용량은 임상적으로 쓰이는 용량이 아니다. 임상적으로 사용되는 용량에서의 아토르바스타틴 노출 증가는 이 시험에서 관찰된 것 보다 더 높을 것이다. 따라서, 주의를 기울여야 하며, 필요한 최저 용량이 사용되어야 한다.

아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향			
아토르바스타틴	병용약물 및 투여용량		
	약물/용량 (mg)	AUC 비율 ^{&}	C _{max} 비율 ^{&}
80 mg 1일 1회, 15일간 투여	안티피린 600 mg 단회투여	1.03	0.89
80 mg 1일 1회, 10일	디곡신 0.25 mg 1일 1회,	1.15	1.20

간 투여	20일간 투여 [#]		
40 mg 1일 1회, 22일간 투여	경구피임제 1일 1회, 2달간 투여	1.28	1.23
	- 노르에티스테론 1 mg - 에티닐에스트라디올 35 µg	1.19	1.30
10 mg 단회투여	티프라나비르 500 mg 1일 2회/리토나비르 200 mg 1일 2회 7일간 투여	1.08	0.96
10 mg 1일 1회, 4일간 투여	포상프레나비르 1400 mg 1일 2회, 14일간 투여	0.73	0.82
10 mg 1일 1회, 4일간 투여	포상프레나비르 700 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 14일간 투여	0.99	0.94
^{&} 아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율. [#] 임상적 유의성은 6. 상호작용 참고			

○ 오메가-3-산에틸에스테르

1) 항응고제 : 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었다. 이는 출혈시간에 미치는 부가적인 효과에서 비롯된 결과일 수 있으나, 출혈성 합병증은 기록된 바가 없다.

① 항응고제 : 혈액희석요법(blood-thinning therapy)을 받고 있는 환자가 이 약과 항응고제를 병용하는 경우와 이 약의 치료를 중단하는 경우에는 환자의 프로트롬빈시간(PT, prothrombin time) 및 국제표준화비율(INR, international normalized ratio) 수치가 반드시 모니터링 되어야 한다

② 아세틸살리실산 : 환자는 출혈시간이 연장될 수도 있는 잠재적인 가능성에 대하여 숙지하여야 한다.

2) 시토크롬 P450 의존성 모노옥시게나아제 활성 : 오메가-3 지방산 함유제품은 랫트에서 간 내 시토크롬 P450 농도 및 활성을 증가시킨다. 사람에서의 P450 활성 유도에 대한 오메가-3-산에틸에스테르의 가능성에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약에 대하여 임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없으므로, 아토르바스타틴과 마찬가지로 이 약은 임부에게 투여해서는 안되며 임신 가능성이 있는 여성의 경우에는 적절한 피임법을 사용해야 한다.

(1) 아토르바스타틴

임신 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가

능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.

(2) 오메가-3-산에틸에스테르

임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없다. 오메가-3-산에틸에스테르를 임신한 여성에게 투여 시 태아에 해를 유발하는지 또는 생식능력에 영향을 주는지에 대해서는 알려져 있지 않다.

2) 수유부

이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않으므로, 수유중에는 사용하지 않는다.

(1) 아토르바스타틴

아토르바스타틴의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

(2) 오메가-3-산에틸에스테르

오메가-3-산에틸에스테르가 모유로 이행되는 지는 알려져 있지 않다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 충분한 수의 고령자(65세 이상)가 포함되지 않았다.

(1) 아토르바스타틴

65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40 %증가, AUC 30 %증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다.

고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

(2) 오메가-3-산에틸에스테르

65세 이상 환자는 제한된 수만이 임상시험에 포함되었다. 임상시험을 종합하여 분석한 결과 60세 이상 환자(연구집단의 약 25%)에 대한 안전성과 유효성은 60세 미만 환자의 결과와 다르지 않은 것으로 나타났다.

10. 과량투여시의 처치

과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CK치를 모니터링하여야 한다.

이 약 중 아토르바스타틴은 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 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.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

- (1) 오메가-3-산에틸에스테르: 오메가-3-산에틸에스테르는 간에서 트리글리세라이드 합성을 감소시켜 혈중 트리글리세라이드 수치를 감소시킨다.
- (2) 아토르바스타틴: HMG-CoA 환원효소 저해제로 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.

2) 약동학적 정보

- (1) 이 약(아토르바스타틴/오메가-3-산에틸에스테르)과 각 단일제의 병용투여 한 후 생체이용률을 비교하기 위해 생물학제학 시험이 1건 수행되었다. 총 99명의 건강한 성인에게 이 약 또는 각 단일제를 식후 단회 투여하였다. 혈중 아토르바스타틴, 아토르바스타틴 대사체 (Ortho-hydroxy-, Para-hydroxy-), 오메가-3-산에틸에스테르 중 에이코펜타엔산(EPA), 도코사헥사엔산(DHA)의 농도를 바탕으로 약동학적 파라미터를 비교하였을 때, 비교평가항목치 (AUC_{0-t} , C_{max})의 평균치 차의 90% 신뢰구간은 다음과 같이 나타났다. 아토르바스타틴 (80.94%~86.23%, 56.86%~67.09%), Ortho-hydroxy-아토르바스타틴(86.18%~90.62%, 78.16%~87.54%), Para-hydroxy-아토르바스타틴(96.48%~101.03%, 95.08%~104.60%), EPA(94.80%~102.84%, 91.40%~102.06%), DHA(91.43%~104.51%, 89.40%~103.09%). 이 약은 기존 단일제 병용투여와 비교시 생물학적동등성이 확립되지 않았으므로 오메가-3-산에틸에스테르와 아토르바스타틴을 병용투여 하는 환자에서 이 약으로 전환하지 않는다.
- (2) 아토르바스타틴과 오메가-3-산에틸에스테르의 약동학적 약물상호작용을 평가하기 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었다. 총 24명의 건강한 성인이 참여하였으며, 아토르바스타틴과 오메가-3-산에틸에스테르 각각을 단독 또는 병용하여 단회투여하였다. 시험 결과, 병용투여시 오메가-3-산에틸에스테르 중 EPA와 DHA는 약물상호작용이 관찰되지 않았으며, 단독 투여에 비해 아토르바스타틴은 AUC_{0-t} 는 영향이 없었으나, C_{max} 는 약 29.4% 감소하였고, Para-hydroxy-아토르바스타틴은 AUC_{0-t} 는 영향이 없었으나, C_{max} 는 약 16.7% 증가하였다. Ortho-hydroxy-아토르바스타틴은 약물상호작용이 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

아토르바스타틴 단독요법으로 LDL-C는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 관상동맥심질환 고위험군 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 시험이 수행되었다.

무작위배정 전 아토르바스타틴 20mg을 복용하는 4주간의 도입기 완료 후, 복합형 이상지질혈증이 적절히 조절되지 않는 환자 215명을 시험군[이 약(오메가-3-산-에틸에스테르1,000mg/

아토르바스타틴 5mg) 4캡슐 투여] 또는 대조군(아토르바스타틴 20mg 1정 투여)으로 무작위 배정 하였다. 각 군에 배정된 환자에게 1일 1회 8주 동안 투여하였으며, 4주 및 8주 시점에 유효성 평가를 실시하였다.

일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 후 Non-HDL-C의 변화율(%)은 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소되었다. ($P<0.0001$). 본 임상시험의 주요 지질수치 변화율에 대한 결과는 다음과 같다.

[표] 임상시험에서의 지질 변화율(%)

	시험군 (아토메가연질캡슐군) N=97		대조군 (아토르바스타틴 20mg 단독요법군) N=103		p -value
Non HDL-C	-10.13	± 20.94	4.86	± 23.20	<0.0001
Total Cholesterol	-6.13	± 16.49	3.79	± 17.30	<0.0001
Triglyceride	-29.78	± 31.26	3.61	± 37.64	<0.0001
LDL-C	1.93	± 27.31	6.49	± 25.80	0.2265
지질수치 변화율: 평균 $\pm$ 표준편차					

4) 독성시험정보

(1) 반복투여독성

랫드에서 시험물질(오메가-3-산에틸에스테르:아토르바스타틴 200:1)을 13주간 경구 투여한 반복투여독성시험이 실시되었으며, 투여군은 저용량군(오메가-3-산에틸에스테르/아토르바스타틴 250/1.25 mg/kg/day), 중간용량군(오메가-3-산에틸에스테르/ 아토르바스타틴 1,000/5 mg/kg/day), 고용량군(오메가-3-산에틸에스테르/ 아토르바스타틴 4,000/20 mg/kg/day), 아토르바스타틴 투여군(20 mg/kg/day), 오메가-3-산에틸에스테르 투여군(4,000 mg/kg/day), 위약대조군으로 구성되었다.

아토르바스타틴 투여군, 암컷 고용량군에서 조직병리학적 검사 결과 간문맥 주위 간세포에서 핵세포거대증 소견을 보였으나, 회복기간 중 간에 발생한 소견은 회복하였다. (NOAEL은 수컷 4,000/20 mg/kg/day, 암컷 1,000/5 mg/kg/day로 결정되었다).

(2) 생식발생독성

복합제 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지는 않았다.

각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같다.

① 아토르바스타틴

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 생식독성시험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자 이상이 증가되

었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.

② 오메가-3-산에틸에스테르 : 임신상태의 랫트에 체표면적기준으로 사람권장량(recommended human dose)인 4 g/day의 7배 용량을 투여한 결과 배자의 사망이 관찰되었다.

- 랫트에 임신 14일부터 수유 21일째까지 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과, 2000 mg/kg/day에서 이상반응이 관찰되지 않았다. 그러나 보다 높은 용량인 3000 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4g/day의 7배 용량)에서는 생존출생자수가 20 % 감소하였고, 출생 후 4일까지 생존율이 40% 감소하였다.

- 토끼의 경우 임신 7일부터 19일째까지 375, 750 및 1500 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 2, 4, 8배 용량) 용량을 경구 투여한 결과, 375 mg/kg/day에서 태아에 아무런 문제가 관찰되지 않았다. 그러나 고용량에서는 모체독성의 증거가 관찰되었다.