

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022-02-15	접수번호	20220029969
신청구분	의약품-자료제출의약품-3. 새로운 조성-해당없음		
신청인 (회사명)	(주)대웅제약		
제품명	크레젯정10/2.5밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	· 로수바스타틴칼슘(미분화) [DMF 등록번호: 20190220-209-J-215(3)] · 에제티미브 [DMF 등록번호: 수342-2-ND(7)]		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정당 로수바스타틴칼슘(로수바스타틴으로서 2.5mg), 에제티미브10mg		
신청 사항	효능효과	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.	
	용법용량	이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다. 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다. 원발성 고콜레스테롤혈증 이 약의 용량범위는 1일 10/2.5mg~10/20mg이다. 초회용량으로 1일 10/2.5mg 또는 10/5mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 10/20mg까지 증량할 수 있다. 에제티미브와 로수바스타틴을 병용하고 있는 환자인 경우, 복	

		용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.	
최종 허가 사항	허가일자	'22.8.4	
	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	(안유) 순환신경계약품과 약효동등성과 제품화지원팀 의약품안전평가과 (기시) 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 강선경 심사원, 승호선 연구관, 김호정 과장 윤한나 심사원, 박소라 연구관, 김소희 과장 정지원 통계심사원, 김문신 연구관, 최영주 과장 정희금 심사원, 김명미 사무관, 신경승 과장 (기시) 이나영 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 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

원발성 고콜레스테롤혈증

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

○ 용법·용량

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.

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

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

원발성 고콜레스테롤혈증

이 약의 용량범위는 1일 10/2.5mg~10/20mg이다. 초회용량으로 1일 10/2.5mg 또는 10/5mg이 권장된다.

LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다.

이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 10/20mg까지 증량할 수 있다.

에세티미브와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리

함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 로수바스타틴칼슘 (미분화) [DMF 등록번호: 20190220-209-J-215(3)]

- 제조소 : MSN Laboratories Private Limited

- 소재지 : Sy. Nos. 317, 320, 321, 322, 323, 604 & 605, Rudraram(Village), Patancheru(Mandal), Sangareddy(District), Telangana, Pin code : 502 329, India.

○ 에제티미브 [DMF 등록번호: 수342-2-ND(7)]

- 제조소 : MSN Laboratories PVT.LTD

- 소재지 : Sy. No. 317&323, Rudraram(Village), Patancheru(Mandal), Sangareddy (District), Telangana, 502 329, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임

- 재심사 기간 : 2022.08.04. ~ 2027.09.23.(6년 잔여)

- 재심사 신청기간: 2027.09.24. ~ 2027.12.23.

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 사전 검토 [접수번호 20210195887 (2021.07.22.)]

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'22.2.15			GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료 의약품 사용
보완요청 일자		'22.5.3	'22.5.3		
보완접수 일자		'22.6.21	'22.6.21		
최종처리 일자	'22.8.4				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

- 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 벨리데이션 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]

- 신청 품목은 국내 기허가 된 로수바스타틴 단일제(크레셋정 5, 10, 20mg) 또는 로수바스타틴/에제티미브 복합제(크레셋정 10/5, 10/10, 10/20mg)를 근거로 로수바스타틴 2.5mg 함유 저함량 제제를 개발하고자 함
- 국내 기허가 된 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 근거로 추가적인 독성시험 및 약리작용에 관한 시험은 요구되지 않을 것으로 사료됨

- 임상시험성적에 관한 자료
- 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 복합제 생체이용률 자료 : 로수바스타틴 2.5mg과 에제티미브 10mg 병용 투여와 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 복합제 단회 경구투여 후 생체이용률 비교시 통계학적으로 동등성 범위내였음
- 제3상 임상시험 자료: 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 일차 평가변수인 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%)(LS Mean)에 대해 DWJ1507(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 대조군(에제티미브 10mg) 또는 DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg) 대비 우월성을 입증하였음(FAS 분석군)(군간 차이는 각 -32.5%[95% CI -36.8, -28.1], $p < 0.0001$ / -17.8%[95% CI -22.7, -13.0], $p < 0.0001$). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음
- DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg)도 일차 평가변수에 대해 대조군(에제티미브 10mg) 대비 우월성을 입증하였음(FAS 분석군)(군간 차이는 -14.5%[95% CI -19.1, -9.9], $p < 0.0001$). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음
- DWJ1507(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 대조군(에제티미브 10mg) 대비 Lipoprotein(a)를 제외한 모든 지질 수치(4주, 8주) 및 치료목표 도달률(8주)에서 통계적으로 유의하였고, DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg) 대비 LDL-C(4주), TC(4주, 8주), Non-HDL-C(4주, 8주), ApoB(4주, 8주), TG(8주), 치료목표 도달률(8주)에서 통계적으로 유의하였음
- DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg)은 대조군(에제티미브 10mg) 대비 LDL-C(4주), TC(4주, 8주), HDL-C(4주), Non-HDL-C(4주, 8주), Apo A1(4주, 8주), Apo B(4주, 8주), Lipoprotein(a)(8주), 치료목표 도달률(8주)에서 통계적으로 유의하였음
- TEAE 발현율은 11.15%(35/314명, 47건)이었으며, 모두 경증 또는 중등증이었으며, 중증이나 중대한 이상사례는 보고되지 않았음. 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)과 관련된 약물이상반응은 보고되지 않았고, 치료군간 임상적으로 유의할 만한 차이는 관찰되지 않았음

- 허가사항과 관련하여,
- 효능효과, 용법용량: 동일성분 기허가 품목인 '로수셋정10/2.5밀리그램'과 동일하게 신청하였으므로 인정 가능함
- 사용상의 주의사항: 기허가 품목과 유사하게 신청되었고, '이상반응'항에는 제3상 임상시험에 대한 정보를 반영하였음. 단, 안전성 정보 중, '크레셋정' 고함량에 대한 정보 및 로수바스타틴 단일제의 일부 정보 누락, '상호작용'항의 로수바스타틴 단일제의 최신 허가사항 미반영 및 '전문가를 위한 정보'항의 임상 결과 중 일부가 누락되어 추가하였음

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 크레젯정10/2.5밀리그램
- 약리작용 기전:
 - 로수바스타틴 : HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도 지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다.
 - 에제티미브 : 소장 융모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제한다.
- 신청 효능효과 및 용법용량:

주성분	에제티미브 10mg/ 로수바스타틴칼슘 2.6mg(로수바스타틴으로서 2.5mg)
효능효과	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.
용법용량	이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다. 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다. 원발성 고콜레스테롤혈증 이 약의 용량범위는 1일 10/2.5mg~10/20mg이다. 초회용량으로 1일 10/2.5mg 또는 10/5mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 10/20mg까지 증량할 수 있다. 에제티미브와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주 성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이상지질혈증 치료 약물에는 작용 기전에 따라 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴), Ezetimibe, 피브린산유도체, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 억제제, 담즙산결합수지, 오메가-3 지방산, 니코틴산 등이 있다.
- DWJ1506은 Rosuvastatin 품목의 새로운 저용량 제제이며, DWJ1507은 Rosuvastatin 저용량과 Ezetimibe의 복합 제제이다. 이전 실시된 연구 결과에서 Rosuvastatin 2.5mg 투여군에서 다른 스타틴 계열 약물의 시판허가된 상용량(Lovastatin 20mg -32~34%, Pravastatin 40mg -28~33%, Atorvastatin 10 mg -39~44%, Pitavastatin 2 mg -38~44%)과 비교하여 유사하거나 그 이상의 변화율을 보였으며, 안전성 평가에서도 Rosuvastatin 단독 투여 대비 Rosuvastatin/Ezetimibe 병용 투여군에서, 위약군 대비 Rosuvastatin 용량군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 저용량의 Rosuvastatin은 초기 단독요법이나 Ezetimibe과의 병용요법을 시작하는 환자에서 초기 용량으로 적절하다고 판단되며, 기존 유사 스타틴 계열의 상용량과 유사한 LDL-C 강하 효과 및 양호한 내약성으로, 부작용을 줄이고 환자의 복약 편의를 높여 결과적으로 심혈관질환의 예방에 도움이 될 것으로 기대된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이상지질혈증 진단기준(이상지질혈증 치료지침(2018, 제4판))

LDL 콜레스테롤 ¹⁾ (mg/dL)	
매우 높음	≥ 190
높음	160-189
경계	130-159
정상	100-129
적정	<100
총콜레스테롤 (mg/dL)	
높음	≥ 240
경계	200-239
적정	<200
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	
낮음	<40
높음	≥ 60
중성지방 (mg/dL)	
매우 높음	≥ 500
높음	200-499
경계	150-199
적정	<150

¹⁾이상지질혈증 진단의 LDL 콜레스테롤 '높음' 기준의 경우 치료지침의 저위험군(주요 심혈관계 위험요인 1개 이하) 환자에서 약물치료 시작 권장기준으로 사용할 수 있음. 중등도 위험군의 경우 LDL 콜레스테롤 '경계' 기준을 약물치료 시작 권장기준으로 사용할 수 있음. 고위험군 환자의 경우 LDL 콜레스테롤 '정상' 기준을 약물치료 시작 권장기준으로 사용할 수 있음. 초고위험군의 경우 LDL 콜레스테롤 값에 관계없이 약물치료 시작을 권장함.

- 이상지질혈증 약물요법:

내용	권고등급	근거수준
1 이상지질혈증 치료의 일차 목표는 LDL 콜레스테롤이다	I	A
2 LDL 콜레스테롤을 목표 수치로 조절 후 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 조절할 수 있다	IIa	A
3 고위험군, 초고위험군에서는 치료기준에 따라 LDL 콜레스테롤의 목표 수치에 도달할 수 있도록 스타틴 용량을 적절하게 조절하여 투약한다	IIa	B
4 저위험군 또는 중등도 위험군에서는 수주 또는 수개월간 생활교정 요법 후에도 목표치 이하로 LDL 콜레스테롤이 감소하지 않으면 스타틴을 사용해야 한다	IIa	B
5 스타틴 내약성이 없는 경우 에제티미브, 담즙산 결합수지를 사용할 수 있다	IIa	B
6 최대 가용 용량의 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용한다	IIa	B
7 초고위험군에서 최대 가용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다	IIb	A
8 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 담즙산 결합수지를 병용할 수 있다	IIb	C
9 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하기 위하여 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 추천되지 않는다	III	A
10 초고위험군에서 스타틴 단독 또는 병용요법에도 불구하고 목표치에 도달하지 못하는 경우, 기저 LDL 콜레스테롤 수치에 비하여 50% 이상 감소시키는 것이 효과적이다	I	A
11 급성심근경색증의 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다	I	A
12 중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관 개선이 중요하다	I	A
13 중성지방이 200-499 mg/dL인 경우, 먼저 일차적인 치료목표는 계산된 심혈관계 위험도에 기반하여 LDL 콜레스테롤을 목표치까지 낮추는 것이다	I	A
14 중성지방이 200-499 mg/dL인 경우, LDL 콜레스테롤 목표 달성 후에, 중성지방이 200 mg/dL 이상이고 심혈관 위험인자가 있거나, non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면, 중성지방을 저하시키기 위한 약물치료를 고려할 수 있다	IIa	B
15 적응이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 피브린산 유도체를 사용한다	I	B
16 적응이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 오메가-3 지방산을 사용할 수 있다	IIa	B
17 단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수 있다	IIa	C
18 저HDL 콜레스테롤혈증의 일차 치료목표는 LDL 콜레스테롤을 목표 수치 이하로 조절하는 것이다	I	A

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 각 단일제 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인현황(임상승인번호 33519)

연번	단계	임상시험	승인일
1	3상	DWJ1506 및 DWJ1507의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제3상 임상시험	2021.02.03.
2	1상	건강한 성인을 대상으로 DWJ1507 투여 후 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회 경구투여, 2x2 교차 1상 임상시험	2021.04.15.

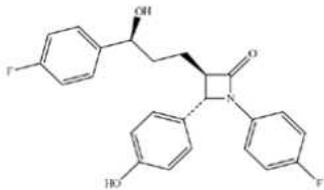
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

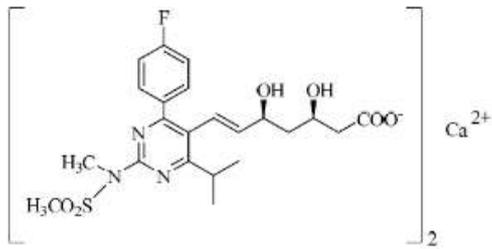
○ 에제티미브

- 명칭: Ezetimibe
- 일반명: 2-Azetidinone, -1-(4-Fluorophenyl)-3-[3 -(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)-,[3R-[3α(S*),4β]]-
- 분자식: $C_{24}H_{21}F_2NO_3$
- 구조식:



○ 로수바스타틴칼슘

- 명칭: Rosuvastatin calcium
- 일반명: Bis[(E)-7[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl) amino) pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] calcium salt
또는 Calcium (3R,5S,E)-7-(4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methylmethylsulfonyl amino)pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxyhept-6-enoate salt (2:1)
- 분자식: $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 에제티미브: 미국약전(USP) '에제티미브'항에 따름
- 로수바스타틴칼슘:

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i> </p>
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, LDPE캡	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월
- 외국의 허가현황 : 해당없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2022.02.17. 품목허가(임상시험 포함) 접수 알림[㈜대웅제약, 크레젯정10/2.5밀리그램]
(순환신경계약품과-430호)
- 2022.05.30. 품목허가 신청 의약품의 임상시험 평가 결과 알림[㈜대웅제약, 크레젯정10/2.5밀리그램]
(임상정책과-6376호)
⇒ 실태조사 미대상

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 총 2건: 1상 1건(BE 1건), 3상 1건

단계	시험번호	시험목적	시험디자인	시험약 용량	시험대상자	투여기간
1상 (BE)	DW_DWJ1 507101	건강한 성인에서 DWC202011과 DWJ1506 병용투여 시와 DWJ1507 단독투여 시의 약동학적 특성 및 안전성 비교	무작위배정, 공개, 단회투여, 2군 2기, 교차시험	- DWJ1507 10/2.5mg 1일 1회 1정 - DWJ1506 2.5mg + DWC202011 10mg 1일 1회 총 2정	건강한 성인 63명	단회

단계	시험번호	시험목적	시험디자인	시험약 용량	시험대상자	투여기간
3상	DW_DWJ1507301	이상지질혈증 환자를 대상으로 DWJ1506, DWJ1507, DWC202011 또는 DWJ1177을 8주간 투여 후 DWJ1506과 DWJ1507의 유효성 및 안전성을 평가	무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제3상	<ul style="list-style-type: none"> TLC(최소 4주) 치료기간(8주) - 시험군1(DWJ1506): 로수바스타틴2.5mg 1정 + 위약 3정, 총 4정, 1일 1회 - 시험군2(DWJ1507) 크레젯정 10/2.5mg 1정 + 위약 3정, 총 4정, 1일 1회 - 대조군(DWC202011): 에제티미브 10mg 1정 + 위약 3정, 총 4정, 1일 1회 -탐색적 대조군(DWJ1177): 대웅로수바스타틴5mg 1정 + 위약 3정, 총 4정, 1일 1회 	원발성 고콜레스테롤혈증 환자 312명	8주
DWJ1507 10/2.5mg : 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg(크레젯정 10/2.5mg) DWJ1506 2.5mg : 로수바스타틴 2.5mg(대웅로수바스타틴정 2.5mg) DWC202011 10mg : 에제티미브 10mg (이지트롤정10mg, 한국오가논㈜)						

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여 용량	투여기간	평가항목	결과																						
1상 (BE)	[DW_DWJ1507101] (2021.05.06.-2021.06.03.) 건강한 성인을 대상으로 DWJ1507 투여 후 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회 경구투여, 2x2 교차 임상시험 (ver 1.0, 2021.12.09.)					[약동학] · 일차 평가변수 : rosuvastatin, total ezetimibe의 Cmax 및 AUCt (Total Ezetimibe = free ezetimibe + exetimibe-glucuronide) [약동학 평가결과] · 로수바스타틴 표 11:9 Rosuvastatin 의 치료군 간 1 차 약동학 평가변수 비교 결과																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameter (unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)</th> <th rowspan="2">CV_w¹(%)</th> </tr> <tr> <th>Test (N=53)</th> <th>Reference (N=53)</th> <th>Point Estimate</th> <th>90% Confidence Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t (h*pg/mL)</td> <td>35338.37</td> <td>35999.69</td> <td>0.9816</td> <td>0.9287 - 1.0376</td> <td>17.17</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (pg/mL)</td> <td>3508.57</td> <td>3479.83</td> <td>1.0083</td> <td>0.9456 - 1.0751</td> <td>19.91</td> </tr> </tbody> </table>							Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)		CV _w ¹ (%)	Test (N=53)	Reference (N=53)	Point Estimate	90% Confidence Interval	AUC _t (h*pg/mL)	35338.37	35999.69	0.9816	0.9287 - 1.0376	17.17	C _{max} (pg/mL)	3508.57	3479.83	1.0083	0.9456 - 1.0751	19.91	
Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)		CV _w ¹ (%)																								
	Test (N=53)	Reference (N=53)	Point Estimate	90% Confidence Interval																									
AUC _t (h*pg/mL)	35338.37	35999.69	0.9816	0.9287 - 1.0376	17.17																								
C _{max} (pg/mL)	3508.57	3479.83	1.0083	0.9456 - 1.0751	19.91																								
· 에제티미브(total)																													

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/ Treated)	투여 용량	투여기 간	평가항목	결과
----	----------------------	-----	--------------------------------	----------	----------	------	----

표 11:8 Total ezetimibe(free ezetimibe+ezetimibe-glucuronide)의 치료군 간 1 차 약동학 평가변수 비교 결과

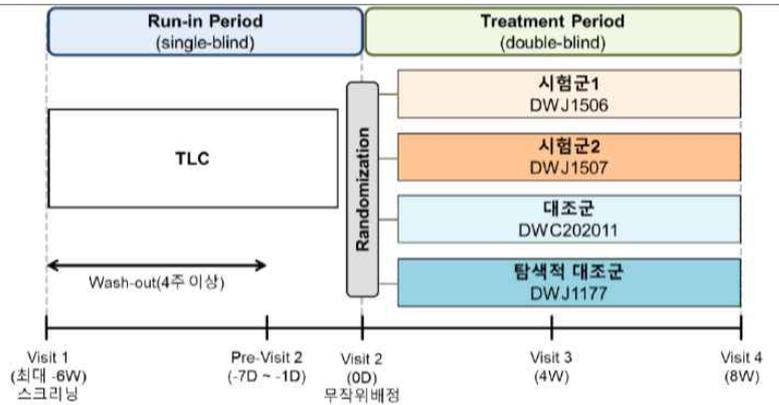
Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)		CV _w ¹ (%)
	Test (N=53)	Reference (N=53)	Point Estimate	90% Confidence Interval	
AUC _t (h*ng/mL)	562.72	546.94	1.0289	0.9799 - 1.0803	15.06
C _{max} (ng/mL)	91.80	81.92	1.1206	1.0431 - 1.2038	22.29

<참고평가항목>

에제티미브(free)			N-desymethyl rosuvastatin		
	Geometric Mean			Geometric Mean	
	T	R		T	R
C _{max} (pg/mL)	5098.69	4982.52	C _{max} (pg/mL)	550.65	536.72
AUC _t (h*pg/mL)	76969.51	77061.65	AUC _t (h*pg/mL)	4776.79	4785.73

3상 [DW_DWJ1507301] (2021.04.08.-2021.09.30.) DWJ1506 및 DWJ1507의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제3상 임상시험 (Ver1.0, 2022.01.06.)

[임상 설계]



[유효성 평가결과] LS Mean difference (95% CI)

FAS		R2.5 vs E10		E/R vs E10		E/R vs R2.5	
LDL-C	4주	-11.8 (-16.9, -6.6)	<0.0001	-31.4 (-36.1, -26.6)	<0.0001	-19.4 (-24.4, -14.4)	<0.0001
	8주	-14.5 (-19.1, -9.9)	<0.0001	-32.5 (-36.8, -28.1)	<0.0001	-17.8 (-22.7, -13.0)	<0.0001
TC	4주	-7.0 (-10.5, -3.4)	0.0002	-19.7 (-22.9, -16.5)	<0.0001	-12.7 (-16.3, -9.1)	<0.0001
	8주	-8.3 (-11.7, -4.9)	<0.0001	-21.3 (-24.4, -18.1)	<0.0001	-12.8 (-16.3, -9.3)	<0.0001
HDL-C	4주	3.7 (0.2, 7.2)	0.0405	5.1 (1.5, 8.6)	0.0058	1.5 (-2.2, 5.3)	0.4286
	8주	3.5 (-0.5, 7.4)	0.0829	5.6 (1.5, 9.7)	0.0080	1.4 (-2.7, 5.5)	0.4963
TG	4주	-7.0 (-19.4, 5.4)	0.2676	-14.2 (-25.0, -3.4)	0.0103	-7.8 (-19.7, 4.1)	0.1955
	8주	-5.4 (-16.3, 5.4)	0.3238	-16.5 (-26.0, -7.0)	0.0008	-10.8 (-21.2, -0.4)	0.0421
Non-HDL	4주	-10.2 (-14.6, -5.8)	<0.0001	-26.9 (-31.0, -22.8)	<0.0001	-16.7 (-21.3, -12.1)	<0.0001

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/ Treated)	투여 용량	투여기 간	평가항목	결과
----	----------------------	-----	--------------------------------	----------	----------	------	----

FAS		R2.5 vs E10		E/R vs E10		E/R vs R2.5	
	8주	-12.1 (-16.4, -7.8)	<0.0001	-29.0 (-33.0, -25.0)	<0.0001	-16.8 (-21.5, -12.2)	<0.0001
Apo A1	4주	5.6 (2.6, 8.6)	0.0004	6.3 (3.1, 9.5)	0.0001	0.7 (-2.6, 3.9)	0.6834
	8주	3.9 (0.5, 7.2)	0.0252	5.7 (2.3, 9.1)	0.0013	1.6 (-2.2, 5.3)	0.4114
Apo B	4주	-8.1 (-12.4, -3.8)	0.0003	-23.4 (-27.3, -19.5)	<0.0001	-15.1 (-19.4, -10.8)	<0.0001
	8주	-11.8 (-15.8, -7.8)	<0.0001	-26.2 (-29.9, -22.6)	<0.0001	-14.4 (-18.7, -10.1)	<0.0001
Lipoprotein (a)	4주	3.7 (-2.4, 9.9)	0.2344	4.8 (-2.0, 11.6)	0.1667	1.9 (-5.4, 9.2)	0.6044
	8주	7.4 (0.2, 14.6)	0.0447	5.2 (-1.8, 12.3)	0.1442	-1.2 (-8.9, 6.5)	0.7529

Figure 11.2.1 Percent Change from Baseline in LDL-C at Week 8 (DWJ1506 vs DWC202011) - Full Analysis Set

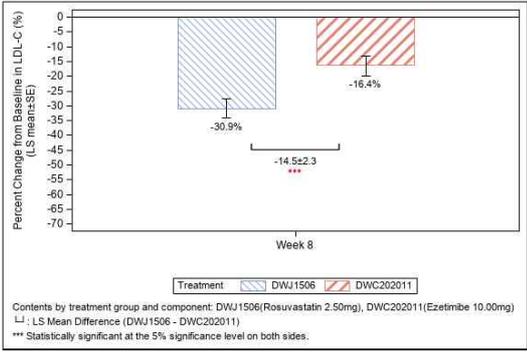


Figure 11.2.2 Percent Change from Baseline in LDL-C at Week 8 (DWJ1507 vs DWC202011) - Full Analysis Set

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/ Treated)	투여 용량	투여기 간	평가항목	결과
							<p>Figure 11.2.3 Percent Change from Baseline in LDL-C at Week 8 (DWJ1507 vs DWJ1506) - Full Analysis Set</p>

6.3. 생물약제학시험

- [DW_DWJ1507101] (2021.05.06.-2021.06.03.) 건강한 성인을 대상으로 DWJ1507 투여 후 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회 경구투여, 2×2 교차 임상시험(ver 1.0, 2021.12.09.)
- 시험목적: 건강한 성인에서 DWC202011과 DWJ1506 병용투여 시와 DWJ1507 단독투여 시의 약동학적 특성 및 안전성 비교를 목적으로 하였다.
- 시험설계: 무작위배정, 공개, 단회투여, 2군 2기, 교차시험

순서군	시험대상자 수	1기	2기
1군	32	대조약	시험약
2군	32	시험약	대조약

휴약기간: 14 일

대조약: DWC202011 1 정 + DWJ1506 1 정 단회 병용투여

시험약: DWJ1507 1 정 단회 단독투여

- 임상시험용의약품 투여방법: 공복 상태에서 DWC202011 1정과 DWJ1506 1정을 병용하여 또는 DWJ1507 1정을 단독으로 물 150mL과 함께 경구투여
- 임상시험용의약품

	시험약	대조약1	대조약2
코드명	DWJ1507	DWJ1506	DWC202011
회사명	대웅제약	대웅제약	한국오가논
주성분	에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg	로수바스타틴 2.5mg	에제티미브 10mg
제조번호	G00150	D00289	T017307

- 약동학 평가

- 약동학 분석대상 : 로수바스타틴, 에제티미브(total)
- 채혈시점 : 투약 전 및 투약 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72시간(19회)
- 일차 평가변수 : rosuvastatin 및 total ezetimibe의 Cmax 및 AUCt
- 이차 평가변수 :

Rosuvastatin 의 Tmax, AUCinf, t1/2, CL/F, Vd/F

Total Ezetimibe 의 Tmax, AUCinf, t1/2

Free Ezetimibe 의 Tmax, Cmax, AUCinf, AUCt, t1/2

N-desmethyl rosuvastatin 의 AUCt, Cmax, Tmax, AUCinf, t1/2, metabolic ratio

- 시험대상자 및 분석군:

- 스크리닝 참여자수 : 81명
- 무작위배정 된 시험대상자 수 : 63명
- 선정 시험대상자 수 : 58명
- 최종 종료 시험대상자수 : 52명
- 중도탈락자수 : 11명 (동의철회 9명, 연락두절 1명, 2기 채혈 완료 후 안전성 평가 거부 1명)
- 약동학 평가결과: 대조약에 대한 시험약의 로수바스타틴과 총 에제티미브의 AUCt, Cmax 모두 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가기준인 0.8과 1.25 사이에 포함되어 두 제제는 약동학적으로 서로 동등한 결과를 보였음

- Total Ezetimibe

표 11:8 Total ezetimibe(free ezetimibe+ezetimibe-glucuronide)의 치료군 간 1차 약동학 평가변수 비교 결과

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)		CV _w ¹ (%)
	Test (N=53)	Reference (N=53)	Point Estimate	90% Confidence Interval	
AUC _t (h*ng/mL)	562.72	546.94	1.0289	0.9799 - 1.0803	15.06
C _{max} (ng/mL)	91.80	81.92	1.1206	1.0431 - 1.2038	22.29

Note: Test=DWJ1507 1정 단회 단독투여, Reference=DWC202011 1정 + DWJ1506 1정 단회 병용투여

General linear mixed model with Sequence, Treatment, Period effect as fixed effect and sequence nested subject effect as random effect

¹ 개체내 변동계수=sqrt(exp(로그변환된 값의 개체내 표준편차)-1) X 100

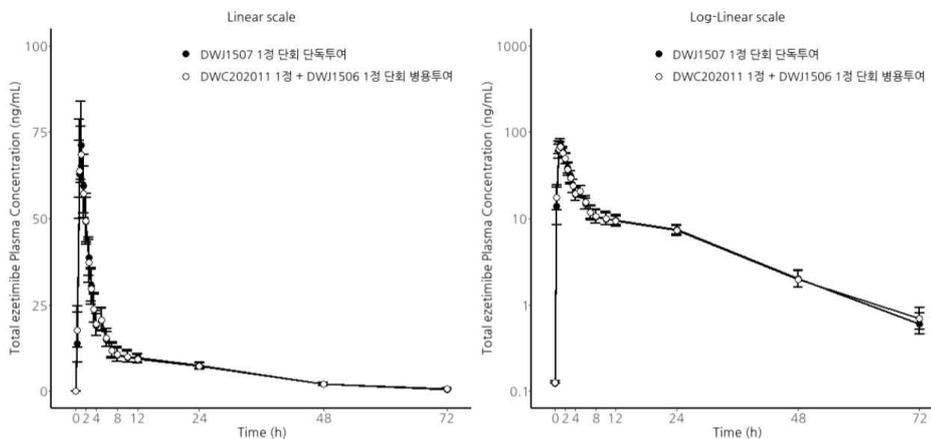


그림 11:1 Total ezetimibe(free ezetimibe+ezetimibe-glucuronide)의 치료군별 평균 혈중 농도-시간 곡선(geometric mean +/- 95% confidence interval)

- Rosuvastatin

표 11:9 Rosuvastatin 의 치료군 간 1 차 약동학 평가변수 비교 결과

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)		CV _w ¹⁾ (%)
	Test (N=53)	Reference (N=53)	Point Estimate	90% Confidence Interval	
AUC _t (h*pg/mL)	35338.37	35999.69	0.9816	0.9287 - 1.0376	17.17
C _{max} (pg/mL)	3508.57	3479.83	1.0083	0.9456 - 1.0751	19.91

Note: Test=DWJ1507 1 정 단회 단독투여, Reference=DWC202011 1 정 + DWJ1506 1 정 단회 병용투여

General linear mixed model with Sequence, Treatment, Period effect as fixed effect and sequence nested subject effect as random effect

¹⁾ 개체내 변동계수= $\sqrt{\exp(\text{로그변환된 값의 개체내 표준편차})-1} \times 100$

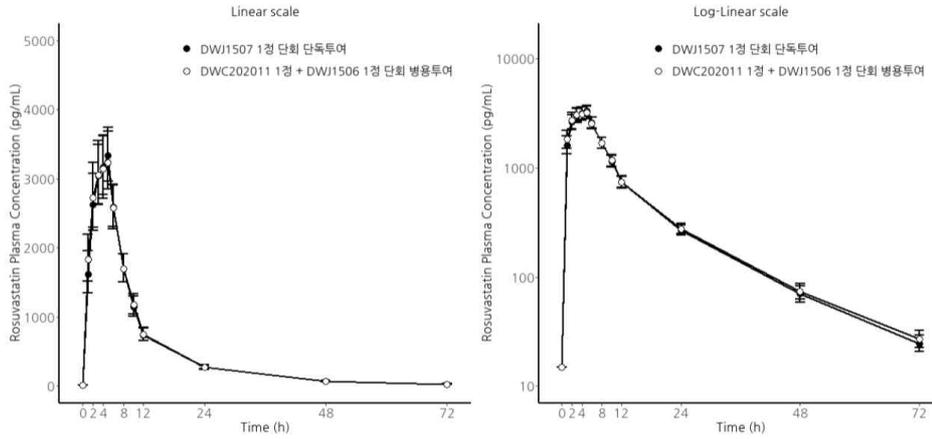


그림 11:2 Rosuvastatin 의 치료군별 평균 혈중 농도-시간 곡선(geometric mean +/- 95% confidence interval)

- Free ezetimibe

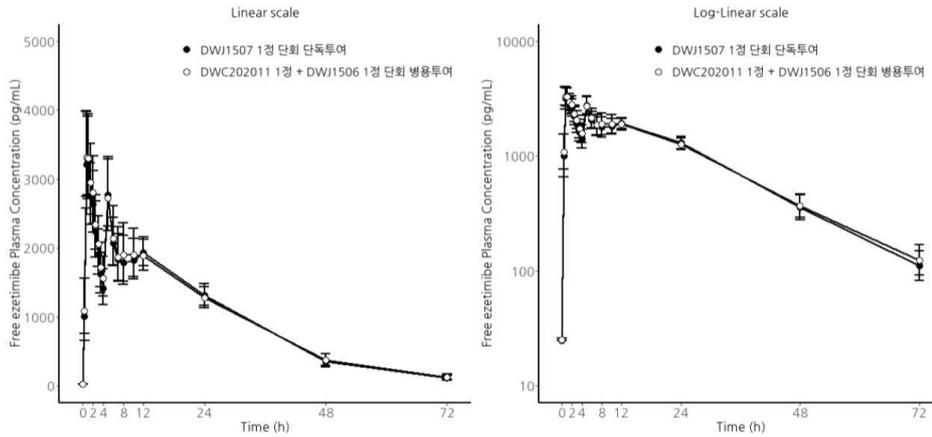


그림 11:3 Free ezetimibe 의 치료군별 평균 혈중 농도-시간 곡선(geometric mean +/- 95% confidence interval)

- N-desmethyl rosuvastatin

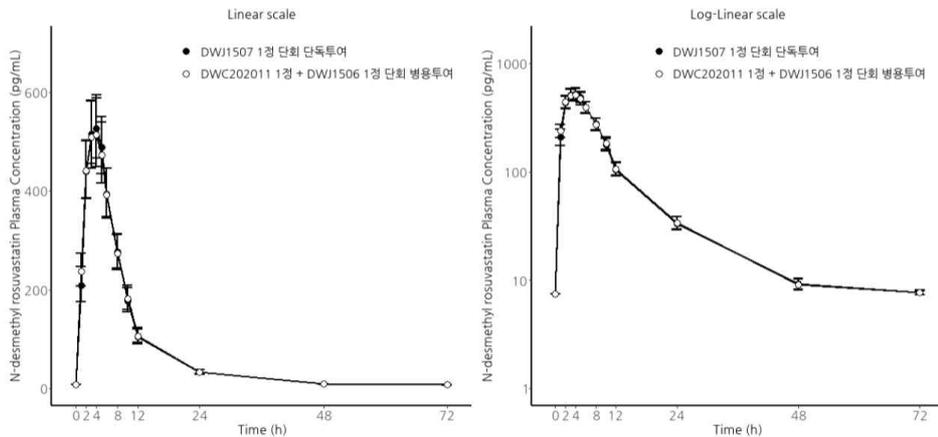


그림 11:4 N-desmethyl rosuvastatin 의 치료군별 평균 혈중 농도-시간 곡선(geometric mean +/- 95% confidence interval)

• 안전성 평가결과:

- 임상시험용 의약품을 최소 1회 투여받은 58명의 시험대상자 중 13명의 시험대상자에서 총 17건의 이상반응이 발생하였음
 - 시험약(6명, 7건): CK증가(3명, 3건), 등허리 통증(1명, 1건), ALT 증가(1명, 1건), 소변 백혈구 양성 (2명, 2건)
 - 대조약(9명, 10건): CK증가(5명, 5건), 소변 백혈구 양성 (2명, 2건), ALT 증가(1명, 1건), AST 증가(1명, 1건), 두통(1명, 1건)
- 이상반응은 중 임상시험용의약품과 관련성이 있는 경우: 8명(10건)
- 중대한 이상반응은 발생하지 않음
- 대조약과 시험약 간의 유의적인 차이는 없었음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

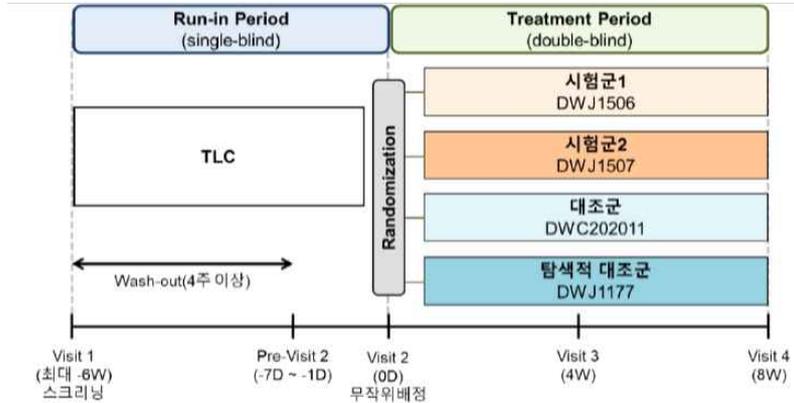
6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 제3상 임상시험 1건 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험 책임연구자: 분당서울대학교병원 순환기내과, 채인호 교수
- 임상시험 일차목적:
 - 1) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg)의 기저치 대비 투여 8주 후 LDL-C의 변화율이 DWC202011(에제티미브 10mg) 보다 우월함을 입증하고자 하였음
 - 2) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 DWJ1507(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)의 기저치 대비 투여 8주 후 LDL-C의 변화율이 DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg) 및 DWC202011(에제티미브 10mg) 단독투여에 비해 우월함을 입증하고자 하였음

- 임상설계: 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제3상 임상시험



- Run-in(4주 이상): TLC 진행, TLC 기간동안 기존 복용하고 있던 이상지질혈증 관련 약물에 대한 washout(Pre-Visit 2 기준, statin, omega-3 계열 최소 4주, fibrate 계열 최소 6주)을 실시하였음. 각 임상시험 용 의약품의 위약 총 4정 투여, 1일 1회, 경구투여
- Visit 2에 심혈관계 질환에 대한 위험군 분류에 따라 층화(저위험군, 중등도 위험군, 고위험군, 초고위험군)하여 4개의 투여군에 무작위배정(1:1:1:1) 하였음
- 치료기간(8주): 배정된 투여군에 해당하는 임상약을 8주 동안 1일 1회, 총 4정씩 경구투여하고, 4주 간격으로 시험기관에 방문하여 유효성 및 안전성 평가를 실시하였으며, 임상시험 전 기간에 걸쳐 TLC를 실시하였음

• 주요 선정기준:

- 1) 만 19세 이상 성인
- 2) Visit 1(스크리닝)에서 LDL-C ≤ 250 mg/dL, TG < 500 mg/dL인 자
- 3) Pre-Visit 2에서 실시한 중앙실험실 검사 결과, LDL-C와 TG가 다음의 조건을 만족하는 자

위험도 분류†	LDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)
저위험군 - 주요 위험인자 ¹⁾ 1개 이하	160 ~ 250	< 500
중등도 위험군 - 주요 위험인자 2개 이상	130 ~ 250	
고위험군 - 경동맥질환 (50% 이상의 유의한 경동맥 협착) - 복부동맥류 - 당뇨병(HbA1c ≥ 6.5% 또는 항당뇨병 약물을 복용하고 있는 자)	100 ~ 250	
초고위험군 - 관상동맥질환 ²⁾ 의 과거력 - 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작의 과거력 - 말초동맥질환 보유자	70 ~ 250	

† 이상지질혈증 치료지침(2018) 기준에 따름

1) 주요 위험인자 (Pre-Visit 2를 기준으로 평가한다.)

- 연령(남자 ≥ 45세, 여자 ≥ 55세)
- 관상동맥질환 조기발병 가족력(부모, 형제, 자매 중 55세 미만 또는 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발생한 경우)
- 고혈압(SBP ≥ 140 mmHg 또는 DBP ≥ 90 mmHg 또는 항고혈압 약제를 복용하는 경우)
- 흡연
- 저HDL 콜레스테롤(< 40 mg/dL)
(고HDL 콜레스테롤(≥ 60 mg/dL)은 보호인자로 간주하여 총 위험인자 수에서 하나를 감한다.)

2) 관상동맥질환은 다음 중 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- 급성심근경색의 과거력
- 무증상 심근경색 또는 심근허혈의 증거
- 협심증의 과거력
- 관상동맥 시술력(관상동맥성형술 또는 관상동맥수술)

- 4) Visit 2(무작위배정 방문)에 확인한 run-in 기간 동안 위약 복약 순응도가 70% 이상 120% 이하인 자

- 임상시험용의약품 투여방법: 8주 동안 1일 1회(4정) 식사와 관계없이 가능한 일정 시간에 경구 투여하였음

투여군	1일 1회 경구 투여
시험군 1(DWJ1506)	● ◇ □ ▲
시험군 2(DWJ1507)	○ ◆ □ ▲
대조군(DWC202011)	○ ◇ ■ ▲
탐색적 대조군(DWJ1177)	○ ◇ □ ▲
●: DWJ1506(Rosuvastatin 2.5 mg)	○: DWJ1506(Rosuvastatin 2.5 mg)의 위약
◆: DWJ1507(Ezetimibe/Rosuvastatin 10/2.5 mg)	◇: DWJ1507(Ezetimibe/Rosuvastatin 10/2.5 mg)의 위약
■: DWC202011(Ezetimibe 10 mg)	□: DWC202011(Ezetimibe 10 mg)의 위약
▲: DWJ1177(Rosuvastatin 5 mg)	▲: DWJ1177(Rosuvastatin 5 mg)의 위약

- 임상시험용의약품(위약 생략)

	시험약1	시험약2	대조약	탐색적 대조약
코드명	DWJ1506	DWJ1507	DWC202011	DWJ1177
제품명	대응로수바스타틴정2.5mg	크레젯정10/2.5mg	이지트롤정	대응로수바스타틴정5mg
회사명	대웅제약	대웅제약	한국오가는	대웅제약
주성분	로수바스타틴 2.5mg	에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg	에제티미브 10mg	로수바스타틴 5mg
제조번호	D00289	G00150	T021872	B01769

- 일차 유효성 평가변수: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율

<통계분석방법>

- 군간 검정: Gatekeeping 방법을 이용한 2단계 통계적 검정 실시
 즉, 1단계 군간 검정에서 귀무가설을 기각하여야 2단계 가설 검정을 실시할 수 있음
 - 1단계: 대조군(DWC202011) 대비 시험군1(DWJ1506)의 우월성 검정
 - 2단계: 대조군(DWC202011) 및 시험군1(DWJ1506) 대비 시험군2(DWJ1507)의 우월성 검정(시험군2 vs 대조군, 시험군 2 vs 시험군1)
- 분석결과:
 - 투여군별 기술통계량(평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값 등) 제시
 - 군간 비교를 위해 기저치와 증화요인(위험도 분류)를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시, 최소제곱평균(Least Square Mean, LSM)과 표준 오차(SE), 군간 차이에 대한 최소제곱평균의 95% 신뢰구간, p-value를 제시
 - 우월성 판단 기준: 1단계, 2단계 모두 $p \leq 0.05$ 일 경우

- 이차 유효성 평가변수:

- 기저치 대비 투여 후 4주 시점의 LDL-C 변화율
- 기저치 대비 투여 후 4주, 8주 시점의 TC, TG, HDL-C, non-HDL-C, Apo A1, Apo B, Lipoprotein(a) 변화율
- 투여 8주 시점의 LDL-C 치료목표 달성률

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

*LDL-C 치료목표는 이상지질혈증 치료지침(2018)의 위험도 분류에 따름.

- 탐색적 유효성 평가변수: DWJ1507(복합제) vs 탐색적 대조군(DWJ1177, 로수바스타틴5mg)에 대한 1차 및 2차 평가변수에 대한 군간 차이 비교

- 시험대상자 수: 280명(군당 70명, 중도 탈락률 15% 고려)

<대상자 수 산출 근거>

- 1단계: 로수바스타틴 2.5mg vs 에제티미브 10mg 우월성 비교

로수바스타틴 연구 LDL-C 평균 변화율(SD): 로수바스타틴 2.5mg -39.8%(14.1), 에제티미브 10mg -18.7%(14.7),
 군간 효과차이 -21.1%, SD 두 군 중 큰 값 14.7 ⇒ 15명 산출(중도 탈락률 15% 고려)

Ref.	효과 차이	유의 수준	검정력	표준 편차	유효성 분석례 수	중도 탈락률	무작위 배정례 수
MSD(MK-0653H) [5]	-21.1	양측 5%	94%	14.7	12	15%	15

- 2단계:

- 1) 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg vs 에제티미브 10mg

에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg -54.6%(14.8), 에제티미브 10mg -18.7%(14.7)
 군간 효과차이 -35.9%, SD 두 군 중 큰 값 20 ⇒ 6명 산출(중도 탈락률 15% 고려)

Ref.	효과 차이	유의 수준	검정력	표준 편차	유효성 분석례 수	중도 탈락률	무작위 배정례 수
MSD(MK-0653H) [5]	-35.9	양측 5%	94%	14.8	5	15%	6

- 2) 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg vs 스타틴 2.5mg

군간 효과차이 -14.8%, -11.3%, -13.67%, 가중 평균 -13.31%로 -13%로 가정
 SD 가장 큰 값인 19.5로 20으로 가정 ⇒ 70명 산출(중도 탈락률 15% 고려)

Ref.	효과 차이	유의 수준	검정력	표준 편차	유효성 분석례 수	중도 탈락률	무작위 배정례 수
3개 문헌 [4],[6],[7]	-13.0	양측 5%	94%	20.0	59	15%	70

<Rosuvastatin, Ezetimibe 연구 결과>

Ref.	Period (weeks)	Treatment	N	LSM ^a (%)	SD ^b
MSD(MK-0653H) [5]	12w	Rosu 2.5 mg	72	-39.8	14.1
		Rosu 5 mg	71	-47.2	13.1
		Rosu/Eze 2.5/10 mg	71	-54.6	14.8
		Rosu/Eze 5/10 mg	72	-60.5	14.2
		Eze 10 mg	35	-18.7	14.7
Hong SJ, et al. [6]	8w	Rosu 5 mg	65	-40.5	18.2
		Rosu/Eze 5/10 mg	65	-51.8	19.5
Rhee MY, et al. [7]	8w	Rosu 5 mg	68	-42.11 ^b	17.30
		Rosu/Eze 5/10 mg	67	-55.78 ^b	14.96

a. LSM; Least Square Mean, SD; Standard deviation
 b. Mean

- 참여 대상자 수

- 무작위배정 된 대상자 수 : 314명
- 완료한 대상자 수 : 307명
- 중도 탈락한 대상자 수 : 7명(선정/제외기준 위반 2명, 시험대상자의 동의 철회 2명, 이상반응 1명, 기타 2명)
 *기타의 실제 사유: 29S007(DWJ1506, 제외기준 위반), 23S011(DWC202011, 시험대상자의 동의 철회) → Database locking 후 실제 사유가 확인됨

- 분석군

- FAS 분석군: 312명(일차 유효성 평가 미실시 2명)
- PPS 분석군: 296명(선정/제외기준 위반 4명, 병용금기약물 사용 3명, 복약순응도 위반 3명, 8주전 중단 3명, visit window 위반 2명, 무작위배정 오류 1명)
- Adjusted PPS 분석군: 295명(PPS 분석군 중 눈가림 해제 이후 PPS 제외 사유가 확인된 시험대상자 1명 (33S025, 병용금기약물 사용))

Table 9.3.1 Summary of Analysis Populations -Screened Set

	DW1506 R2.5 (N=78)	DW1507 E10/R2.5 (N=79)	DWC202011 E10 (N=78)	DWJ1177 R5 (N=79)	Total (N=314)
All enrolled	78(100.00%)	79(100.00%)	78(100.00%)	79(100.00%)	314(100.00%)
Safety Analysis Set	78(100.00%)	79(100.00%)	78(100.00%)	79(100.00%)	314(100.00%)
Full Analysis Set	78(100.00%)	78(98.73%)	77(98.72%)	79(100.00%)	312(99.36%)
Per Protocol Set	72(92.31%)	72(91.14%)	75(96.15%)	77(97.47%)	296(94.27%)
Reason for exclusion from PP Set					
·Violation in inclusion/exclusion criteria	2	1	0	1	4
·Prohibited concomitant medications/therapy	1	2	0	0	3
·Violation in compliance	1	2	0	0	3
·Incorrect randomization	0	0	0	1	1
·Discontinued before week 8	1	1	1	0	3
·Violation in visit window of primary endpoint	1	0	1	0	2
Treatment : R=Rosuvastatin, E=Ezetimibe					

• 복약 순응도

	DWJ1506 (N=78)	DWJ1507 (N=79)	DWC202011 (N=78)	DWJ1177 (N=79)	Total (N=314)
n	78	79	78	79	314
<80%	2(2.56)	2(2.53)	0	0	4(1.27)
80% – 120%	76(97.44)	77(97.47)	78(100.00)	79(100.00)	310(98.73)
>120%	0	0	0	0	0
p-value ^[3]					0.3145(f)

• 일차 유효성 평가변수: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율

- Step 1) R2.5의 E10 대비 LDL-C 변화율(%) 우월성 검정

· FAS 결과: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 평균 변화율(Mean±SE)은 R2.5가 -32.0±16.6%, E10이 -17.3±12.9%이었음. 군간 비교를 위한 공분산 분석 결과로 추정된 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 R2.5가 -30.9±3.2%, E10이 -16.4±3.4%이었으며, 군간 차이는 -14.5%(95% CI -19.1, -9.9)로, 통계적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였음

· PPS 결과: 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 R2.5가 -30.7±1.8%, E10이 -16.0±1.8%이었으며, 군간 차이는 -14.7%(95% CI -19.2, -10.2)로, 통계적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였음

- Step 2) E10/R2.5의 E10 및 R2.5 대비 LDL-C 변화율(%) 우월성 검정

(1) E10/R2.5 vs E10

· FAS 결과: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 평균 변화율(Mean±SE)은 E10/R2.5이 -50.2±14.9%, E10이 -17.3±12.9%이었음. 군간 비교를 위한 공분산 분석 결과로 추정된 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 E10/R2.5이 -48.5±3.1%, E10이 -16.0±3.2%이었으며, 군간 차이는 -32.5%(95% CI -36.8, -28.1)로, 통계적으로

유의하게 감소(p<0.0001)하였음

- PPS 결과: 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 E10/R2.5이 -50.4±1.7%, E10이 -17.2±1.7%이었으며, 군간 차이는 -33.2%(95% CI -37.5, -28.8)로, 통계적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였음

(2) E10/R2.5 vs R2.5

- FAS 결과: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 평균 변화율(Mean±SE)은 E10/R2.5이 -50.2±14.9%, R2.5이 -32.0±16.6%이었음. 군간 비교를 위한 공분산 분석 결과로 추정된 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 E10/R2.5이 -49.0±2.7%, R2.5이 -31.2±2.7%이었으며, 군간 차이는 -17.8%(95% CI -22.7, -13.0)로, 통계적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였음
- PPS 결과: 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 E10/R2.5이 -50.1±1.9%, R2.5이 -31.8±1.9%이었으며, 군간 차이는 -18.3%(95% CI -23.0, -13.5)로, 통계적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였음

Table 11.2.1 Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) at Week 8 (DWJ1506 vs DWC202011, DWJ1507 vs DWC202011, DWJ1507 vs DWJ1506) - Full Analysis Set

	DWJ1506 (N=78)	DWJ1507 (N=78)	DWC202011 (N=77)
Baseline (Pre-Visit 2)			
n	78	78	77
Mean(SD)	153.1(32.6)	155.8(36.0)	150.6(36.6)
Median	151.5	153.5	148.0
Min, Max	90.0, 230.0	75.0, 249.0	82.0, 248.0
Week 8			
n	78	78	77
Mean(SD)	102.5(28.3)	76.1(25.0)	123.4(30.4)
Median	98.5	74.0	120.0
Min, Max	46.0, 187.0	33.0, 177.0	42.0, 209.0
Percent Change from Baseline at Week 8			
n	78	78	77
Mean(SD)	-32.0(16.6)	-50.2(14.9)	-17.3(12.9)
Median	-33.7	-52.6	-16.8
Min, Max	-69.5, 17.8	-75.2, 0.0	-60.7, 20.8
p-value ^[1]	<0.0001*(t)	<0.0001*(s)	<0.0001*(s)
ANCOVA Result at Week 8			
LS Mean(SE)	-30.9(3.2)		-16.4(3.4)
LS Mean Difference (DWJ1506 - DWC202011)	-14.5		
95% Confidence Interval of LS Mean Difference	[-19.1, -9.9]		
p-value ^[2]	<0.0001*		
Superiority	Yes		
LS Mean(SE)		-48.5(3.1)	-16.0(3.2)
LS Mean Difference (DWJ1507 - DWC202011)		-32.5	
95% Confidence Interval of LS Mean Difference		[-36.8, -28.1]	
p-value ^[2]		<0.0001*	
Superiority		Yes	
LS Mean(SE)	-31.2(2.7)	-49.0(2.7)	
LS Mean Difference (DWJ1507 - DWJ1506)		-17.8	
95% Confidence Interval of LS Mean Difference		[-22.7, -13.0]	
p-value ^[2]		<0.0001*	
Superiority		Yes	

n=Number of subjects, LDL-C=Low-Density Lipoprotein Cholesterol, SD=Standard Deviation, Min=Minimum, Max=Maximum, ANCOVA=Analysis of Covariance, LS=Least Square, SE=Standard Error.

Contents by treatment group and component: DWJ1506(Rosuvastatin 2.50mg), DWJ1507(Ezetimibe 10.00mg, Rosuvastatin 2.50mg), DWC202011(Ezetimibe 10.00mg).

* Statistically significant at the 5% significance level on both sides.

[1] Within-group p-value: Paired t-test(t) or Wilcoxon signed-rank test(s).

[2] Analysis of covariance: Percent change(%)=Treatment+LDL-C at Baseline (Pre-Visit 2)+Risk Factor (Classification of Risk Factor Group).

Figure 11.2.1 Percent Change from Baseline in LDL-C at Week 8 (DWJ1506 vs DWC202011) - Full Analysis Set

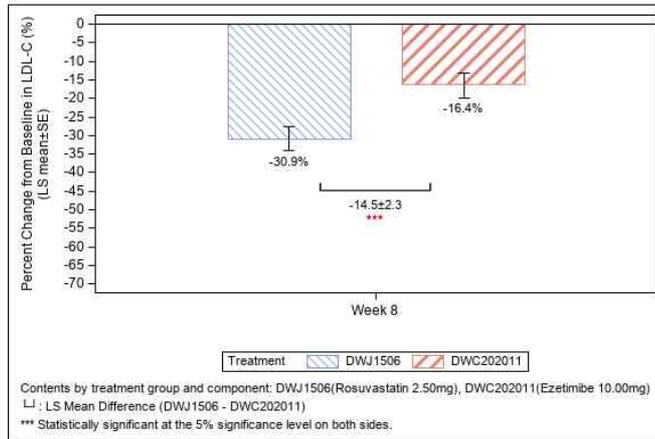


Figure 11.2.2 Percent Change from Baseline in LDL-C at Week 8 (DWJ1507 vs DWC202011) - Full Analysis Set

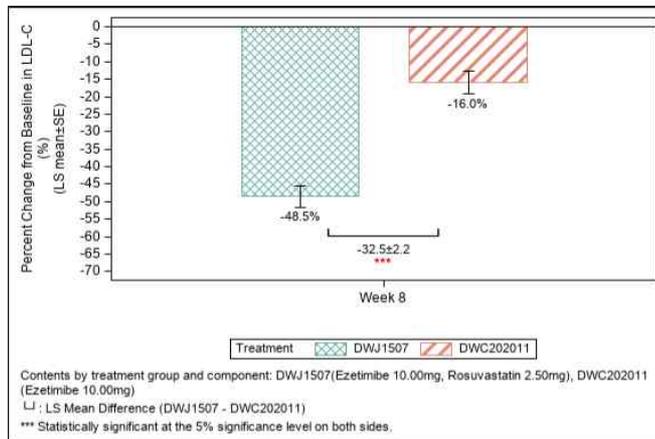
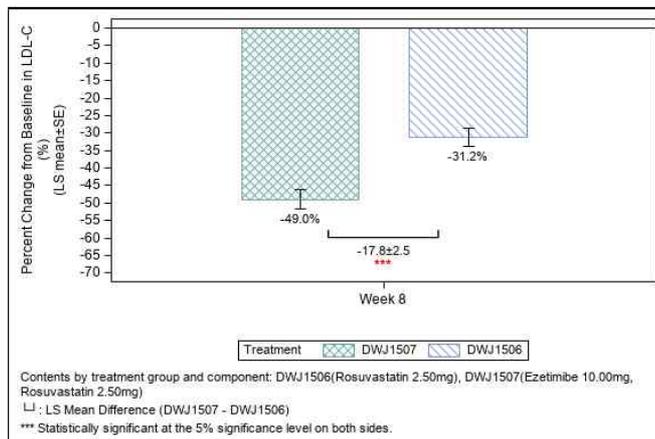


Figure 11.2.3 Percent Change from Baseline in LDL-C at Week 8 (DWJ1507 vs DWJ1506) - Full Analysis Set



• 이차 유효성 평가변수(FAS):

FAS		△Mean±SE(%)			R2.5 vs E10				E/R vs E10				E/R vs R2.5			
		R2.5	E/R	E10	LS Mean±SE		LS Mean difference		LS Mean±SE		LS Mean difference		LS Mean±SE		LS Mean difference	
					R2.5	E10	(95% CI)	P	E/R	E10	(95% CI)	P	E/R	R2.5	(95% CI)	P
LDL-C	4주	-31.2 ±17.2	-51.0 ±14.1	-19.0 ±16.2	-32.5 ±3.6	-20.8 ±3.8	-11.8 (-16.9, -6.6)	<0.0001	-49.6 ±3.3	-18.3 ±3.5	-31.4 (-36.1, -26.6)	<0.0001	-51.3 ±2.8	-31.9 ±2.8	-19.4 (-24.4, -14.4)	<0.0001
	8주	-32.0 ±16.6	-50.2 ±14.9	-17.3 ±12.9	-30.9 ±3.2	-16.4 ±3.4	-14.5 (-19.1, -9.9)	<0.0001	-48.5 ±3.1	-16.0 ±3.2	-32.5 (-36.8, -28.1)	<0.0001	-49.0 ±2.7	-31.2 ±2.7	-17.8 (-22.7, -13.0)	<0.0001
TC	4주	-21.6 ±12.6	-34.7 ±10.2	-14.4 ±10.4	-22.3 ±2.5	-15.3 ±2.6	-7.0 (-10.5, -3.4)	0.0002	-34.2 ±2.2	-14.5 ±2.3	-19.7 (-22.9, -16.5)	<0.0001	-34.7 ±2.0	-22.1 ±2.0	-12.7 (-16.3, -9.1)	<0.0001
	8주	-21.7 ±12.4	-34.9 ±10.8	-13.2 ±9.6	-21.7 ±2.4	-13.4 ±2.5	-8.3 (-11.7, -4.9)	<0.0001	-33.8 ±2.2	-12.5 ±2.3	-21.3 (-24.4, -18.1)	<0.0001	-34.4 ±2.0	-21.6 ±2.0	-12.8 (-16.3, -9.3)	<0.0001
HDL-C	4주	5.8 ±11.9	6.0 ±13.0	2.6 ±11.2	5.2 ±2.5	1.5 ±2.6	3.7 (0.2, 7.2)	0.0405	9.2 ±2.5	4.1 ±2.6	5.1 (1.5, 8.6)	0.0058	7.2 ±2.1	5.7 ±2.1	1.5 (-2.2, 5.3)	0.4286
	8주	5.8 ±11.8	6.0 ±14.9	2.7 ±13.3	6.7 ±2.7	3.3 ±2.9	3.5 (-0.5, 7.4)	0.0229	7.9 ±2.8	2.3 ±3.0	5.6 (1.5, 9.7)	0.0080	7.1 ±2.3	5.6 ±2.3	1.4 (-2.7, 5.5)	0.4963
TG	4주	-6.4 ±43.4	-14.0 ±34.4	-1.5 ±39.7	-4.6 ±8.7	2.4 ±9.1	-7.0 (-19.4, 5.4)	0.2676	-23.4 ±7.5	-9.2 ±7.9	-14.2 (-25.0, -3.4)	0.0103	-15.2 ±6.7	-7.4 ±6.7	-7.8 (-19.7, 4.1)	0.1955
	8주	-5.6 ±38.5	-15.7 ±31.5	-1.7 ±35.3	-10.4 ±7.6	-5.0 ±8.0	-5.4 (-16.3, 5.4)	0.3238	-18.6 ±6.6	-2.1 ±7.0	-16.5 (-26.0, -7.0)	0.0008	-18.5 ±5.9	-7.7 ±5.9	-10.8 (-21.2, -0.4)	0.0421
Non-HDL	4주	-28.7 ±15.4	-45.5 ±13.4	-18.4 ±12.7	-29.4 ±3.1	-19.2 ±3.2	-10.2 (-14.6, -5.8)	<0.0001	-45.5 ±2.9	-18.6 ±3.0	-26.9 (-31.0, -22.8)	<0.0001	-45.9 ±2.6	-29.2 ±2.6	-16.7 (-21.3, -12.1)	<0.0001
	8주	-29.0 ±15.7	-45.9 ±14.0	-16.9 ±11.5	-29.3 ±3.0	-17.2 ±3.2	-12.1 (-16.4, -7.8)	<0.0001	-44.8 ±2.8	-15.7 ±3.0	-29.0 (-33.0, -25.0)	<0.0001	-45.7 ±2.6	-28.9 ±2.6	-16.8 (-21.5, -12.2)	<0.0001
Apo AI	4주	3.7 ±10.4	3.6 ±12.5	-1.6 ±9.5	3.6 ±2.1	-2.0 ±2.2	5.6 (2.6, 8.6)	0.0004	4.6 ±2.2	-1.7 ±2.3	6.3 (3.1, 9.5)	0.0001	4.6 ±1.8	4.0 ±1.8	0.7 (-2.6, 3.9)	0.6834
	8주	2.5 ±12.0	3.3 ±13.7	-0.9 ±10.8	2.3 ±2.4	-1.6 ±2.5	3.9 (0.5, 7.2)	0.0252	4.9 ±2.4	-0.8 ±2.5	5.7 (2.3, 9.1)	0.0013	4.1 ±2.1	2.5 ±2.1	1.6 (-2.2, 5.3)	0.4114
Apo B	4주	-26.7 ±14.6	-41.7 ±12.5	-18.4 ±12.8	-28.7 ±3.0	-20.6 ±3.1	-8.1 (-12.4, -3.8)	0.0003	-42.4 ±2.7	-19.0 ±2.9	-23.4 (-27.3, -19.5)	<0.0001	-43.3 ±2.4	-28.2 ±2.4	-15.1 (-19.4, -10.8)	<0.0001
	8주	-28.4 ±14.5	-42.6 ±12.6	-16.5 ±10.9	-28.8 ±2.8	-17.0 ±3.0	-11.8 (-15.8, -7.8)	<0.0001	-42.2 ±2.6	-16.0 ±2.7	-26.2 (-29.9, -22.6)	<0.0001	-42.8 ±2.4	-28.4 ±2.4	-14.4 (-18.7, -10.1)	<0.0001
Lipoprotein (a)	4주	-1.5 ±20.8	0.3 ±24.4	-5.0 ±17.8	-0.7 ±4.3	-4.5 ±4.6	3.7 (-2.4, 9.9)	0.2344	9.0 ±4.7	4.3 ±5.0	4.8 (-2.0, 11.6)	0.1667	5.7 ±4.1	3.7 ±4.1	1.9 (-5.4, 9.2)	0.6044
	8주	3.6 ±24.2	2.1 ±24.3	-3.2 ±20.8	1.3 ±5.0	-6.0 ±5.3	7.4 (0.2, 14.6)	0.0447	6.7 ±4.9	1.5 ±5.2	5.2 (-1.8, 12.3)	0.1442	4.5 ±4.3	5.7 ±4.3	-1.2 (-8.9, 6.5)	0.7529

FAS	위험도 분류	달성률(%)			Risk difference(SE) (95% CI)								
		R2.5	E/R	E10	R2.5 vs E10		E/R vs E10		E/R vs R2.5				
LDL-C goal	저위험군	75.00 (6/8)	100.00 (8/8)	71.43 (5/7)	3.57±22.93 (-43.65, 50.80)		1.0000	28.57±17.07 (-12.63, 70.93)		0.2000	25.00±15.31 (-17.46, 65.09)		0.4667
	중등도 위험군	85.71 (12/14)	93.75 (15/16)	42.86 (6/14)	42.86±16.20 (11.11, 74.61)		0.0180	50.89±14.54 (18.37, 77.28)		0.0043	8.04±11.14 (-19.39, 37.96)		0.5862
	고위험군	50.00 (9/18)	68.75 (11/16)	12.50 (2/16)	37.50±14.40 (9.28, 65.72)		0.0197	56.25±14.24 (28.35, 84.15)		0.0012	18.75±16.53 (-13.64, 51.14)		0.2675
	초고위험군	8.11 (3/37)	54.05 (20/37)	2.50 (1/40)	5.61±5.12 (-6.26, 19.81)		0.3460	51.55±8.56 (34.78, 68.32)		<0.0001	45.95±9.34 (27.64, 64.25)		<0.0001
	Total	38.96 (30/77)	70.13 (54/77)	18.18 (14/77)	19.23±5.88 (7.70, 30.75)		0.0014	50.17±6.22 (37.98, 62.36)		<0.0001	30.41±6.65 (17.38, 43.43)		<0.0001

• 탐색적 분석결과:

FAS		△Mean±SE(%)		E/R vs R5			
		E/R	R5	LS Mean±SE		LS Mean difference (95% CI)	
				E/R	R5		
LDL-C	4주	-51.0±14.1	-41.9±13.8	-49.5 ±2.4	-40.2 ±2.4	-9.3 (-13.6, -5.0)	<0.0001
	8주	-50.2±14.9	-41.1±15.4	-49.8 ±2.6	-40.2 ±2.6	-9.6 (-14.2, -5.0)	<0.0001
TC	4주	-34.7±10.2	-29.0± 9.6	-33.0 ±1.7	-27.1 ±1.7	-5.9 (-8.9, -2.9)	<0.0001
	8주	-34.9±10.8	-28.7±11.3	-33.8 ±1.8	-27.2 ±1.8	-6.5 (-9.8, -3.3)	<0.0001
HDL-C	4주	6.0±13.0	6.2±15.7	10.4 ±2.3	9.9 ±2.3	0.5 (-3.5, 4.6)	0.7866
	8주	6.0±14.9	7.5±16.5	9.2 ±2.5	9.8 ±2.5	-0.6 (-0.5, 3.8)	0.7863
TG	4주	-14.0±34.4	-10.3±33.7	-22.2 ±5.7	-18.1 ±5.6	-4.1 (-14.1, 5.9)	0.4238
	8주	-15.7±31.5	-10.5±42.4	-20.1 ±6.3	-14.2 ±6.3	-5.9 (-17.0, 5.2)	0.2864
Non-HDL	4주	-45.5±13.4	-38.1±10.6	-45.0 ±2.1	-37.3 ±2.1	-7.7 (-11.5, -3.9)	<0.0001
	8주	-45.9±14.0	-38.0±13.0	-45.7 ±2.4	-37.4 ±2.4	-8.3 (-12.5, -4.1)	<0.0001
Apo A1	4주	3.6±12.5	3.9±14.2	6.1 ±2.0	5.9 ±2.0	0.2 (-3.4, 3.8)	0.9109
	8주	3.3±13.7	3.9±16.2	6.0 ±2.4	5.9 ±2.4	0.1 (-4.1, 4.3)	0.9758
Apo B	4주	-41.7±12.5	-36.1±10.8	-41.7 ±2.1	-35.4 ±2.0	-6.2 (-9.9, -2.6)	0.0009
	8주	-42.6±12.6	-37.5±10.5	-43.0 ±2.0	-37.3 ±2.0	-5.8 (-9.4, -2.2)	0.0018
Lipo protein (a)	4주	0.3±24.4	0.2±27.4	11.4 ±4.5	11.2 ±4.5	0.2 (-7.9, 8.2)	0.9646
	8주	2.1±24.3	2.4±27.4	7.7 ±4.6	7.6 ±4.6	0.1 (-8.0, 8.2)	0.9828

FAS	위험도 분류	달성률(%)		Risk difference(SE) (95% CI)	
		E/R	R5	E/R vs R5	
LDL-C goal	저위험군	100.00 (8/8)	100.00 (8/8)	NA	NA
	중등도 위험군	93.75 (15/16)	93.33 (14/15)	0.42±8.84 (-24.07, 28.07)	1.0000
	고위험군	68.75 (11/16)	61.11 (11/18)	7.64±16.32 (-24.35, 39.62)	0.6418
	초고위험군	54.05 (20/37)	16.22 (6/37)	37.84±10.19 (17.87, 57.81)	0.0007
	Total	70.13 (54/77)	50.00 (39/78)	19.84±6.60 (6.90, 32.78)	0.0031

• 안전성 평가결과:

- TEAE 발현율: 11.15%(35/314명, 47건)

- ADR 발현율: 0.96%(3/314명, 3건)

- SAE: 없음

- 중증도:

·경증: R2.5 1.28%(1명, 1건), E/R 5.06%(4명, 4건), E10 10.26%(8명, 8건), R5 6.33%(5명, 8건)

·중등증: R2.5 6.41%(5명, 8건), E/R 8.86%(7명, 9건), E10 7.69%(6명, 8건), R5 1.27%(1명, 1건)

·중증: 없음

Table 12.2.1 Overall Summary of TEAEs / ADRs - Safety Set (Treatment)

	DWJ1506 (N=78)	DWJ1507 (N=79)	DWC202011 (N=78)	DWJ1177 (N=79)	Total (N=314)
Subjects with TEAEs	6(7.69)[9]	11(13.92)[13]	12(15.38)[16]	6(7.59)[9]	35(11.15)[47]
95% Confidence interval	[2.88, 15.99]	[7.16, 23.55]	[8.21, 25.33]	[2.84, 15.80]	[7.89, 15.16]
p-value ^[1]					0.2641(c)
Subjects with ADRs	1(1.28)[1]	0	1(1.28)[1]	1(1.27)[1]	3(0.96)[3]
95% Confidence interval	[0.03, 6.94]	[0.00, 4.56]	[0.03, 6.94]	[0.03, 6.85]	[0.20, 2.77]
p-value ^[1]					0.8095(f)

- 이상사례(MedDRA version 24.0)

Table 12.2.2 Incidence of TEAEs by SOC and PT - Safety Set (Treatment)

System Organ Class Preferred Term	DWJ1506 (N=78)	DWJ1507 (N=79)	DWC202011 (N=78)	DWJ1177 (N=79)
Subjects with TEAEs	6(7.69)[9]	11(13.92)[13]	12(15.38)[16]	6(7.59)[9]
Nervous system disorders	2(2.56)[2]	2(2.53)[3]	1(1.28)[1]	2(2.53)[3]
Headache	0	2(2.53)[2]	1(1.28)[1]	2(2.53)[2]
Dizziness	0	1(1.27)[1]	0	1(1.27)[1]
Amnesia	1(1.28)[1]	0	0	0
Paraesthesia	1(1.28)[1]	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1(1.28)[2]	1(1.27)[1]	3(3.85)[3]	1(1.27)[1]
Dyspepsia	1(1.28)[1]	0	0	1(1.27)[1]
Abdominal pain	0	0	1(1.28)[1]	0
Abdominal pain upper	0	0	1(1.28)[1]	0
Constipation	0	0	1(1.28)[1]	0
Dental discomfort	0	1(1.27)[1]	0	0
Gingival hyperplasia	1(1.28)[1]	0	0	0
General disorders and administration site conditions	1(1.28)[1]	1(1.27)[1]	2(2.56)[2]	1(1.27)[1]
Chest pain	0	1(1.27)[1]	1(1.28)[1]	0
Fatigue	1(1.28)[1]	0	0	1(1.27)[1]
Oedema peripheral	0	0	1(1.28)[1]	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(1.28)[1]	1(1.27)[1]	1(1.28)[1]	2(2.53)[2]
Arthralgia	1(1.28)[1]	1(1.27)[1]	1(1.28)[1]	0
Musculoskeletal chest pain	0	0	0	1(1.27)[1]
Myalgia	0	0	0	1(1.27)[1]
Cardiac disorders	2(2.56)[2]	1(1.27)[1]	0	0
Angina pectoris	1(1.28)[1]	0	0	0
Microvascular coronary artery disease	0	1(1.27)[1]	0	0
Palpitations	1(1.28)[1]	0	0	0

Injury, poisoning and procedural complications	0	1(1.27)[1]	2(2.56)[2]	0
Epicondylitis	0	0	1(1.28)[1]	0
Lower limb fracture	0	1(1.27)[1]	0	0
Skin abrasion	0	0	1(1.28)[1]	0
Investigations	0	0	2(2.56)[2]	1(1.27)[1]
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	2(2.56)[2]	0
Blood creatinine increased	0	0	0	1(1.27)[1]
Ear and labyrinth disorders	0	1(1.27)[1]	1(1.28)[1]	0
Meniere's disease	0	0	1(1.28)[1]	0
Vertigo positional	0	1(1.27)[1]	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	2(2.53)[2]	0	0
Diabetes mellitus	0	1(1.27)[1]	0	0
Hypoglycaemia	0	1(1.27)[1]	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1(1.28)[1]	1(1.27)[1]
Dyspnoea	0	0	0	1(1.27)[1]
Oropharyngeal pain	0	0	1(1.28)[1]	0
Hepatobiliary disorders	0	1(1.27)[2]	0	0
Cholecystitis chronic	0	1(1.27)[1]	0	0
Cholelithiasis	0	1(1.27)[1]	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1(1.28)[1]	0	0	0
Benign lymph node neoplasm	1(1.28)[1]	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	0	1(1.28)[1]	0
Haematuria	0	0	1(1.28)[1]	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1(1.28)[1]	0
Urticaria	0	0	1(1.28)[1]	0
Vascular disorders	0	0	1(1.28)[1]	0
Hypertension	0	0	1(1.28)[1]	0

SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term, TEAEs=Treatment-Emergent Adverse Events.

- 약물이상반응: 모두 경증

Table 12.2.3 Incidence of ADRs by SOC and PT - Safety Set (Treatment)

System Organ Class Preferred Term	DWJ1506 (N=78)	DWJ1507 (N=79)	DWC202011 (N=78)	DWJ1177 (N=79)
Subjects with ADRs	1(1.28)[1]	0	1(1.28)[1]	1(1.27)[1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(1.28)[1]	0	0	1(1.27)[1]
Arthralgia	1(1.28)[1]	0	0	0
Myalgia	0	0	0	1(1.27)[1]
Gastrointestinal disorders	0	0	1(1.28)[1]	0
Constipation	0	0	1(1.28)[1]	0

SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term, ADRs=Adverse Drug Reaction.

- 사망: 없음

- AST \geq 3 \times ULN: 대조군(DWC202011) 투여 후 8주 및 final visit에 각 1명

- ALT \geq 3 \times ULN: 없음

- CK \geq 10 \times ULN: 대조군(DWC202011) 투여 후 8주 및 final visit에 각 1명

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg)과 DWJ1507(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 대조약(에제티미브 10mg) 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음. PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음
- 로수바스타틴 2.5mg 투여군은 에제티미브 10mg 투여군 대비 LDL-C(4주, 8주), TC(4주, 8주), HDL-C(4주, 8주), non-HDL-C(4주, 8주), Apo A1(4주, 8주), Apo B(4주, 8주), Lipoprotein(a)(8주), 치료목표 도달률(8주)에 통계적으로 유의하였음
- 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 투여군은 에제티미브 10mg 대비 Lipoprotein(a)를 제외한 모든 지질 수치(4주, 8주)에 통계적으로 유의하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- TEAE 발현율은 11.15%(35/314명, 47건)이었으며, 모두 경증 또는 중등증이었으며, 중증이나 중대한 이상사례는 보고되지 않았음
- 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)과 관련된 약물이상반응은 보고되지 않았으나, 전체 약물이상반응은 0.96%(3/314명, 3건)이었으며, 관절통, 근육통, 변비로 모두 경증으로 보고되었음
- 이 외 실험실적 검사, 신체검사, 활력징후, 심전도 검사, 호르몬 검사를 비롯한 안전성 평가 전반에서 임상적으로 유의할만한 결과는 관찰되지 않았음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 복합제 생체이용률 자료 : 로수바스타틴 2.5mg과 에제티미브 10mg 병용 투여와 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 복합제 단회 경구투여 후 생체이용률 비교시 통계학적으로 동등성 범위내였음
- 제3상 임상시험 자료: 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 일차 평가변수인 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) (LS Mean)에 대해 DWJ1507(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 대조군(에제티미브 10mg) 또는 DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg) 대비 우월성을 입증하였음(FAS 분석군)(군간 차이는 각 -32.5%[95% CI -36.8, -28.1], $p < 0.0001$ / -17.8%[95% CI -22.7, -13.0], $p < 0.0001$). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음
- DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg)도 일차 평가변수에 대해 대조군(에제티미브 10mg) 대비 우월성을 입증하였음(FAS 분석군)(군간 차이는 -14.5%[95% CI -19.1, -9.9], $p < 0.0001$). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음
- DWJ1507(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 대조군(에제티미브 10mg) 대비 Lipoprotein(a)를 제외한 모든 지질 수치(4주, 8주) 및 치료목표 도달률(8주)에서 통계적으로 유의하였고, DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg) 대비 LDL-C(4주, 8주), TC(4주, 8주), Non-HDL-C(4주, 8주), ApoB(4주, 8주), TG(8주), 치료목표 도달률(8주)에서 통계적으로 유의하였음

- DWJ1506(로수바스타틴 2.5mg)은 대조군(에제티미브 10mg) 대비 LDL-C(4주), TC(4주, 8주), HDL-C(4주), Non-HDL-C(4주, 8주), Apo A1(4주, 8주), Apo B(4주, 8주), Lipoprotein(a)(8주), 치료목표 도달률(8주)에서 통계적으로 유의하였음
- TEAE 발현율은 11.15%(35/314명, 47건)이었으며, 모두 경증 또는 중등증이었으며, 중증이나 중대한 이상사례는 보고되지 않았음. 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)과 관련된 약물이상반응은 보고되지 않았고, 치료군간 임상적으로 유의할 만한 차이는 관찰되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)대웅제약	허가일	'22.8.4
제품명	크레젯정10/2.5밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	DWPV_CREZ_R MP-KR (v1.3, '22.7.18)
주성분 및 함량	로수바스타틴칼슘(로수바스타틴으로서 2.5mg), 에제티미브10mg		
효능·효과	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 근골격계 장애 - 간 효소 및 기능 이상	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간질성 폐질환	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 고령자 - 장기투여자 - 소아 - 임부 및 수유부	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서

- 간기능 장애를 가진 환자		
- 신기능 장애를 가진 환자		

- * 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

로수바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.(‘5. 일반적 주의’ 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자(‘5. 일반적 주의’ 참조)
- 3) 근질환 환자
- 4) 사이클로스포린 병용투여 환자
- 5) 중증의 신부전의 신장애 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(‘7. 임부 및 수유부에 대한 투여’ 참조)
- 7) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.

- (1) 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60ml/min)
 - (2) 갑상선기능저하증
 - (3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - (4) 다른 스타틴계 약물(HMG-CoA 전환효소 저해제) 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - (5) 알코올 중독
 - (6) 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
 - (7) 아시아계 환자
 - (8) 피브레이트 계열 약물 병용투여
- 8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자
- 2) 중등증 또는 중증의 간기능 장애 환자 : 중등증 또는 중증의 간기능 장애 환자에서는 로수바스타틴 및 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 3) 다음과 같은 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
 - (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력
 - (2) 갑상선기능저하증
 - (3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력
 - (4) 스타틴계 약물 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
 - (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 요인을 가진 경우
 - (7) 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우

4) 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자

5) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)

4. 이상 반응

1) 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg

이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 279명을 대상으로한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 최소 4주간의 치료적 생활습관 교정 (Therapeutic Lifecycle Change, TLC) 후 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg) 투여군, 로수바스타틴 2.5mg 투여군, 에제티미브 10mg 투여군, 로수바스타틴 5mg 투여군으로 무작위배정되어 8주간 해당 시험약을 투약 받았다.

이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TEAEs)은 근육통이 2.86%(2명/70명)로 가장 높았으며, 그 외 모든 이상반응은 1.43%(1명/70명)로 총 8명의 환자에서 9건이 관찰되었다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADRs)은 근육통과 소양증이 보고되었으며 모두 1.43%(1명/70명)으로 총 2명의 환자에서 2건이 관찰되었다.

8주간의 치료기간동안 이 약(E10+R2.5)에서 1건 이상 보고된 이상반응(TEAEs*)

이상반응	E10+ R2.5 (N=70)	R2.5 (N=68)	E10 (N=70)	R5 (N=71)	Total (N=279)
			N(%)		
위장관계					
변비	1(1.43%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.36%)
상복부의 불편감	1(1.43%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.36%)
감염					
비인두염	1(1.43%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.36%)
검사					
C-반응 단백질 증가	1(1.43%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.36%)
근골격 및 결합					
조직 장애					
등허리 통증	1(1.43%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(1.41%)	2(0.72%)
근육통	2(2.86%)	0(0.00%)	1(1.43%)	0(0.00%)	3(1.08%)
신경계					
얼굴마비	1(1.43%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.36%)
피부 및 피하 조직					
장애					
소양증	1(1.43%)	1(1.47%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.72%)

Treatment : R=Rosuvastatin, E=Ezetimibe

*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events

2) 이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤 환자 410명을 대상으로 한 로수바스타틴 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 8주간의 치료기와 12주의 연장기로 구성되어 있으며, 12주의 연장기 투여는 8주간의 치료기를 완료하고 LDL-C 수치가 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 290명을 대상으로 실시되었다.

(1) 8주간의 치료기간 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.2%), 두통(1.7%), 소화불량(1.2%), 고혈압(1.2%) 이었다. 이 약과 관련된 이상반응은 가려움 2건, 발진 1건, 구역 1건, ALT 증가 1건이며, 모두

경증 또는 중등증으로 나타났다.

다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체 투여군 410명 (로수바스타틴 투여군 204명, 이 약 투여군 206명)에서 발생한 이상반응 중 1% 이상에서 보고되거나, 로수바스타틴 투여군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

신체기관별 이상반응	로수바스타틴 투여군 (N=204)			이 약 투여군 (N=206)			전체 투여군 (N=410) N(%)
	5mg (N=68) N(%)	10mg (N=67) N(%)	20mg (N=69) N(%)	10/5mg (N=69) N(%)	10/10mg (N=69) N(%)	10/20mg (N=68) N(%)	
위장관계 소화불량	2	0	3	0	0	0	5(1.2%)
감염 및 침습 비인두염	0	1	1	1	5	1	9(2.2%)
검사 ALT 증가	0	0	1	0	1	2	4(1.0%)
근골격계 및 결합조직 관절통	0	1	2	0	1	0	4(1.0%)
신경계 두통	0	0	1	2	2	2	7(1.7%)
피부 및 피하조직 소양증	0	0	0	1	1	1	3(0.7%)
혈관계 고혈압	1	0	3	1	0	0	5(1.2%)

(2) 12주간의 연장기 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.8%), ALT증가(2.7%), 고혈압(2.1%), 뇨로감염(1.03%), AST 상승(1.03%), 간효소 증가(1.03%), 간기능검사 이상(1.03%), 어지러움(1.03%), 기침(1.03%) 이었으며, 이 외에는 모두 이상반응 발생률이 1% 미만이었다. 8주간의 로수바스타틴 대조 임상시험과 마찬가지로 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다.

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

○ 로수바스타틴에서 수집된 정보

1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:

흔하게 (>1/100, <1/10);

흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100);

드물게 (>1/10,000, <1/1,000);

매우 드물게 (<1/10,000).

알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 ¹⁾		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함)

전신 무력증

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상 반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.

3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근용해증 등)이 로수바스타틴 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.

4) 간에 미치는 영향 : 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.

5) 국외 시판 후 경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증(빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS)(빈도불명)
- 근골격계 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

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

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없

이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상(각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상(각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.

재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핏뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

7) 만 10 ~ 만 17세의 소아환자

만 10 ~ 만 17세의 소아환자를 대상으로 실시한 52주 동안의 임상시험에서 운동 및 증가된 신체 활동 후 정상 범위의 상한치 10배를 초과하는(10 x ULN) creatinine kinase 수치 상승이 성인 환자에 비해 좀 더 빈번하게 관찰되었다. 다른 사항에 대해 소아환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다.

○ 에제티미브에서 수집된 정보

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

1) 단독투여

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

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

신체기관별 이상반응	위약 (%, n = 795)	에제티미브 10 mg (%, n = 1691)
전신		
피로	1.8	2.2
소화기계		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
감염		
바이러스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
근-골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3

* <표 3>에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 3 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

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

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

에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 3>에 나타내었다.

<표 3> 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n=259)	에제티미브 10 mg (%, n=262)	스타틴계약물** (%, n=936)	에제티미브 + 스타틴계 약물 ** (%, n=925)
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
감염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근-골격계				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5
*HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.				
**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량				

3) 페노피브레이트와의 병용투여

다가관, 이중맹경, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노전이효소의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8), 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 당낭절제술의 발생율은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥ 1/100, <1/10).

- 에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
- 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
- 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군: 복통

5) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티닌포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해('4. 일반적 주의'항 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 감염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 체장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다.에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT증가 및 AST증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질한
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 흉조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

5. 일반적 주의

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

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물 [progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후

24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

2) 근육병증/횡문근융해

근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위험성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.

격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해석이 어려우므로 CPK를 측정하지 않는다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다.

5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 권태 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육허약이 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스타틴계 약물 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여한다.

○ 로수바스타틴

다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 스타틴계 약물의 경우, 피브리산 유도체(겔피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여 받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겔피브로질은 스타틴계 약물과 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 로수바스타틴과 겔피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 로수바스타틴을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.

○ 에제티미브

근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴계 약물과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장장애, 투여하는 스타틴계 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다.

에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴계 약물을 복용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에제티미브와 피브리산 유도체와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 횡문근융해가 보고되었다.

에제티미브와 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

3) 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들의 경우, 이상 증상이 개선

될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다.

로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 병용한 환자에서의 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전이 드물게 보고되었다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재투여하지 않는다.

이 약을 알코올 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조)

○ 에제티미브

대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였다.

에제티미브와 스타틴계 약물의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 스타틴계 약물 병용 투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노전이효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 쓸개즙 정체와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 기저치로 회복되었다.

4) 내분비계 기능

로수바스타틴을 포함한 스타틴계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈관성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

5) 간질성 폐질환

일부 스타틴계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴계 약물의 치료를 중단해야 한다.

6) 당뇨

스타틴계 약물이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴계 약물의 혈관성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복 혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

7) 다른 약물과의 병용투여

(1) 항응고제 : 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루인디온을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다.

(2) 피브레이트계 약물: 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요법이 고려되어야 한다.

(3) 담즙산 결합 수치: 이 약은 담즙산 결합수치 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.

(4) 푸시딘산 : 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고되었으므로, 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다.

(5) 로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있으므로 주의한다(6. 약물상호작용 항 참조).

8) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c.521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지는 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

9) 가임여성

가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

10) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

11) 중증피부이상반응 : 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조언하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.

만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했던 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

6. 상호작용

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

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

○ 로수바스타틴

1) 다른 약물이 로수바스타틴에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.

로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 로수바스타틴을 병용하는 경우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다(아래 표 참조).

<다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)>		
병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
소포스부비르400mg/벨파타스비르100mg/복실라프레비르100mg + 복실라프레비르 100mg 1일 1회, 15일간	10mg, 단회투여	7.4배 증가
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가
레고라페넵 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
움비타스비르25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일1회,	10mg, 단회투여	2.3배 증가

11일간 글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회,	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
17일간 클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가
겔피프로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
11일간 티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회,	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
11일간 드로네다론 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	80 mg, 단회 투여	1.3배 증가
에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
	20 mg, 단회 투여	47% 감소

* 배수 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 병용투여와 단독투여 사이의 단순한 비율을 나타낸다.

* % 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 단독투여 대비 % 차이를 나타낸다.

다음의 약물은 로수바스타틴과 병용투여 시 로수바스타틴의 AUC 비율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

- 알레글리타자 0.3 mg 7일간; 페노피브레이트 67 mg 1일 3회 7일간; 플루코나졸 200mg 1일 1회 11일간; 포샘프레나비어 700 mg/리토나비어 100 mg 1일 2회 8일간; 케토코나졸 200 mg 1일 2회 7일간; 리팜핀 450 mg 1일 1회 7일간; 실리마린 140mg 1일 3회 5일간

기타 약물의 영향

(1) 제산제 : 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 로수바스타틴을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.

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

2) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향

(1) 와파린 : 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.

(2) 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

(3) 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겔피프로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기

때문에, 스타틴계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 2.5mg 또는 5mg을 투여해야 한다.

(4) 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험 시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.

(5) 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

○ 에제티미브

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

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

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

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

3) 스타틴계 약물: 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 에제티미브를 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군(n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(범위 2.3~7.9배)와 3.9배(범위 3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소~51% 증가).

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다.

로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다.

임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 유의성이 없다는 점을 알려준 후에만 투여한다.

2) 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유의성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

○ 로수바스타틴

임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다.

임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유의성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

○ 에제티미브

1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다.

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

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

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

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

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

○ 로수바스타틴

로수바스타틴을 복용한 만10~17세의 소아환자에서 Tanner staging에 의한 이차 성징 및 선형 성장(키), 체중, BMI(body mass index)의 평가는 1년으로 제한적이다.

○ 에제티미브

에제티미브의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형접합 가족형 및 비가족형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 소아(6~10세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였다. 에제티미브를 소아 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 성인 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일이 유사하였다. 이 임상시험에서 소아에서의 발육 또는 성적성숙에 대한 영향은 발견되지 않았다. 그러나 소아 환자에게 에제티미브를 12주 이상 투여한 연구는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령(만 65세 이상)은 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

활동성 간질환 또는 간 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다('2, 다음 환자에는 투여하지 말 것', '5. 일반적 주의' 참조).

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 황문근용해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다('5. 일반적 주의' 참조).

○에제티미브

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 $\leq 30\text{ml/min/1.73m}^2$)에게 에제티미브 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

12. 과량투여시의 처치

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

○ 에제티미브

1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여 시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.

2) 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에제티미브를 18명의 원발성 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 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) 약동학적 정보

(1) 이 의약품(에제티미브/로수바스타틴)과 의약품(에제티미브 단일제와 로수바스타틴 단일제) 병용투여의 약동학적 특성 및 안전성을 비교하기 위한 1상 임상시험이 1편 수행되었다. 총 63명의 건강한 성인에게 2제 복합제(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5 mg) 또는 각 단일제 에제티미브 10 mg과 로수바스타틴 2.5 mg을 공복시 단회투여하였다(2×2 교차시험). 혈중 에제티미브, 로수바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.

2) 임상시험 정보

이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 312명(safety set(treatment))을 대상으로 8주 동안 로수바스타틴 2.5 mg 또는 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5 mg 또는 에제티미브 10 mg 또는 로수바스타틴 5 mg 투여시 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군시험이 1편 수행되었다.

시험대상자들은 무작위배정 전에 최소 4주 이상의 치료적 생활습관 교정기 동안 위약을 1일 1회 투여

하였으며, 치료적 생활습관 교정기 이후 이상지질혈증 치료지침(2018) 기준에 따라 위험도 따른 기준에 적합한 대상자가 시험군1(로수바스타틴 2.5 mg) 또는 시험군2(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5 mg) 또는 대조군(에제티미브 10 mg) 또는 탐색적 대조군(로수바스타틴 5 mg)에 무작위배정되었다.

일차 유효성 평가변수의 군간 검정은 Gatekeeping 방법을 이용한 2단계 통계적 검정으로 1단계에서 시험군1(로수바스타틴 2.5 mg)의 대조군(에제티미브 10 mg) 대비 우월성 검정(시험군1 vs 대조군 두 군 모형)을 실시하여 우월성이 입증되면, 2단계를 진행하여 시험군2(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5 mg)의 대조군(에제티미브 10 mg) 및 시험군1(로수바스타틴 2.5 mg) 대비 우월성 검정(시험군2 vs. 대조군, 시험군2 vs. 시험군1 각 두 군 모형)을 실시하여 8주시점의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다.

기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(평균 ± 표준편차)은 시험군1(로수바스타틴 2.5 mg) -30.9 ± 3.2 , 대조군(에제티미브 10 mg) -16.4 ± 3.4 로, 시험군1이 대조군에 비해 LDL-C 감소율이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. ($p < 0.0001$).

[기저치 대비 임상시험용 의약품 투여 8주 후 시험군1과 대조군의 LDL-C 변화율]		
측정값	시험군1 (N=78)	대조군 (N=77)
변화율(Mean±SE)	-30.9 ± 3.2	-16.4 ± 3.4
*군간 변화량(LS mean)의 차이(95% 신뢰구간)	-14.5 (-19.1, -9.9)	-
p 값	< 0.0001	-

*기저치와 총화요인(위험도 분류)를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(평균 ± 표준편차)은 시험군2(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5 mg) -48.5 ± 3.1 , 대조군(에제티미브 10 mg) -16.0 ± 3.2 로, 시험군2가 대조군에 비해 LDL-C 감소율이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. ($p < 0.0001$).

[기저치 대비 임상시험용 의약품 투여 8주 후 시험군2과 대조군의 LDL-C 변화율(%)]		
측정값	시험군2 (N=78)	대조군 (N=77)
변화율(Mean±SE)	-48.5 ± 3.1	-16.0 ± 3.2
*군간 변화율(LS mean)의 차이(95% 신뢰구간)	-32.5 (-36.8, -28.1)	-
p 값	< 0.0001	-

*기저치와 총화요인(위험도 분류)를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(평균 ± 표준편차)은 시험군2(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5 mg) -49.0 ± 2.7 , 시험군1(로수바스타틴 2.5 mg) -31.2 ± 2.7 로, 시험군2가 시험군1에 비해 LDL-C 감소율이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. ($p < 0.0001$).

[기저치 대비 임상시험용 의약품 투여 8주 후 시험군2과 시험군1의 LDL-C 변화율(%)]		
측정값	시험군2 (N=78)	시험군1 (N=78)
변화율(Mean±SE)	-49.0 ± 2.7	-31.2 ± 2.7
*군간 변화율(LS mean)의 차이(95% 신뢰구간)	-17.8 (-22.7, -13.0)	-
p 값	< 0.0001	-

*기저치와 총화요인(위험도 분류)를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과