

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-03-15	접수번호	리바로젯정2/10밀리그램 (20210055570) 리바로젯정4/10밀리그램 (20210055481)
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	제이더블유중외제약(주)		
제 품 명	리바로젯정2/10밀리그램 리바로젯정4/10밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	1) 피타바스타틴칼슘(DMF등록번호 : 수269-2-ND) 2) 에제티미브(DMF등록번호 : 수5217-1-ND)		
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	리바로젯정2/10밀리그램:피타바스타틴칼슘으로서2mg, 에제티미브10mg 리바로젯정4/10밀리그램:피타바스타틴칼슘으로서4mg, 에제티미브10mg		
신청 사항	효능효과	<p>원발성 고콜레스테롤혈증</p> <p>원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 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.</p> <p>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.</p> <p>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. 트리글리세라</p>	

		<p>이드 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.</p>
	<p>용법·용량</p>	<p>이 약은 성인에 한하여 투여한다.</p> <p>이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다.</p> <p>이 약은 초회용량으로 1일 1회 2/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4/10mg까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료 목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 증감하며, 이 약의 치료 효과는 지속적인 투여로 유지된다.</p> <p>이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.</p> <p>피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>간장애 환자에 대한 투여 : 간장애 환자의 경우, 피타바스타틴칼슘의 초회용량으로 1일 1밀리그램이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다. 경증 간장애 환자의 경우 에제티미브의 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증 간장애 환자의 경우 에제티미브의 투여가 권장되지 않는다. 중증 간장애 환자의 경우 에제티미브의 투여가 권장되지 않으며 피타바스타틴의 투여가 금지되어 있으므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 투여하지 않는다.</p>
<p>최종 허가 사항</p>	<p>허가일자</p>	<p>2021.7.28</p>
	<p>효능·효과</p>	<p>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.</p>
	<p>용법·용량</p>	<p>성인 이 약은 식사와 관계없이 1 일 1 회 투여한다. 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤</p>

		<p>저하식을 지속적으로 해야 한다.</p> <p>이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.</p> <p>이 약은 초회용량으로 1 일 1 회 2/10mg 이 권장된다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1 일 최대 4/10mg 까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료 목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 조절한다.</p> <p>피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>간장애 환자에 대한 투여 : 간장애 환자의 경우, 피타바스타틴칼슘의 초회용량으로 1 일 1 밀리그램이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다. 최대 투여량은 1 일 2/10mg 으로 한다.</p> <p>중등증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 투여가 권장되지 않는다.</p> <p>중증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 투여하지 않는다.</p>
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	리바로젯정2/10밀리그램:차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 사용기간30개월 리바로젯정4/10밀리그램:차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 사용기간36개월 허가조건 1. 「약사법」제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임 - 재심사기간: 2021.7.xx.~2021.7.xx.(6년) - 재심사신청기간: 2027.7.xx.~2027.10.xx 2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 3. 위해성관리계획을 승인(위해성관리계획서 ver 3.0)받은 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
	국외 허가현황	-

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김성란주무관, 김지선사무관, 이수정과장
심사부서	① 순환신경계약품과 ② 약효동등성과 ③ 사전상담과 ④ 의약품안전평가과 ⑤ 첨단약품품질심사과	심사담당자	(안유) ① 김송이 주무관, 정주연 연구관, 김호정 과장 ② 한희선 심사관, 김숙진 주무관, 이경신 연구관, 김호정 과장 ③ 정지원 심사관, 김문신 보건연구사, 최영주 과장 ④ 김보라 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장 (기시) ⑤ 권혁진 심사관, 이경신 연구관, 오일웅 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

성인

이 약은 식사와 관계없이 1 일 1 회 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.

이 약은 초회용량으로 1 일 1 회 2/10mg 이 권장된다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1 일 최대 4/10mg 까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료 목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 조절한다.

피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한복합제)으로 전환할 수 있다.

간장애 환자에 대한 투여 : 간장애 환자의 경우, 피타바스타틴칼슘의 초회용량으로 1 일 1 밀리그램이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 초기

치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다. 최대 투여량은 1 일 2/10mg 으로 한다.

중등증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 투여가 권장되지 않는다.

중증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

리바로젯정2/10밀리그램 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 사용기간30개월

리바로젯정4/10밀리그램 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 사용기간36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 피타바스타틴칼슘

제조원 : Onoda Plant, Nissan Chemical Corporation

소재지 : 6903-1, Oaza Onoda, Sanyo Onoda, Yamaguchi 756-0093 Japan

[DMF등록번호 : 수269-2-ND]

○ 에제티미브

제조원 : Ind-Swift Laboratories Limited

소재지 : Village Bhagwanpur, Barwala Road, Derabassi, District S.A.S Nager
(Mohali), Punjab, India

[DMF등록번호 : 수5217-1-ND]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 「약사법」제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호

나목에 의한 재심사대상의약품임

- 재심사기간: 2021.7.xx.~2021.7.xx.(6년)

- 재심사신청기간: 2027.7.xx.~2027.10.xx

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인(위해성관리계획서 ver 3.0)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. <붙임 2 참조>

○ (기타) 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목 허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 개량신약

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 「약사법」 제35조의2에 따른 사전검토 신청

- 리바로젯정4/10밀리그램 기준 및 시험방법에 관한 자료(접수번호 : 20200088202, '20.4.24신청)

- 리바로젯정2/10밀리그램 기준 및 시험방법에 관한 자료(접수번호 : 20200088231, '20.4.24신청)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'21.3.15			-	(기 등록된 원료 의약품)
보완요청 일자		'21.5.27	'21.5.27	-	
보완접수 일자		'21.7.2	'21.7.2	-	
최종처리 일자	'21.7.28			-	

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소수치의 지속적 상승이 있는 환자 ('4. 일반적 주의' 참조)
- 3) 중증의 간장애 또는 담도폐쇄가 있는 환자 및 담즙울체 환자
- 4) 사이클로스포린을 투여중인 환자
- 5) 근육병증 환자
- 6) 임부 또는 임신의 가능성이 있는 부인 및 수유부
- 7) 소아(사용경험이 없다.)
- 8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 경증 또는 중등증 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. / 중등증의 간기능 장애 환자에서는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않는다.)
- 2) 알코올 과다섭취 환자
- 3) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등), 니코틴산등과 병용투여시 황문근용해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직하다.
- 4) 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (황문근용해증이 나타나기 쉽다.)
- 5) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 황문근용해증의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 황문근용해증으로 인하여 급격한 신기능악화가 나타날 수 있다.)
- 6) 감상선기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장해 병력이 있는환자

7) 고령자

3. 이상반응

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 283 명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 요인설계 제 3 상 임상시험에서 평가되었다. 이 시험은 8 주간의 치료기와 12 주간의 연장기로 구성되었다.

1) 8 주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

8 주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 282 명에서 보고된 이상사례 발생률은 18.79%(53/282 명, 65 건)이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 4.96%(14/282 명, 14 건)였다. 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 약물이상반응을 MedDRA SOC 에 따라 분류하여 표 1 에 정리하였다.

표 1. 이 약의 3 상 임상시험에서 8 주간의 치료기간 동안 확인된 약물이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴 (N=140)		단독투여군 피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군(N=142)	
	2mg (N=69)	4mg (N=71)	2 / 1 0 m g (N=70)	4 / 1 0 m g (N=72)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
각종 위장관 장애				
변비	1 (1.45%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
복통	1 (1.45%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
소화불량	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.39%)
오심	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염	0 (0%)	1 (1.41%)	1 (1.43%)	0 (0%)
비인두염	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)
각종 신경계 장애				
두통	1 (1.45%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
어지러움	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.39%)
임상 검사				
간 효소 이상	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.39%)
간 효소 증가	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.43%)	0 (0%)
알레르기성 소양증	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)
근골격 및 결합 조직 장애				
근육 연축	0 (0%)	1 (1.41%)	0 (0%)	0 (0%)

* MedDRA(ver. 23.1)

2) 12주간의 연장기 동안 수집된 약물이상반응

공개 연장 연구 기간 동안 안전성 평가 대상자 175명에서 보고된 이상사례 발생률은 14.29%(25/175명, 37건)였다. 이 중 약물이상반응 발생률은 1.14%(2/175명, 2건)였으며, 생식계 및 유방 장애(전립선 이형성) 1건, 피부 및 피하 조직 장애(소양증) 1건으로 확인되었다.

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

○ 피타바스타틴에서 수집된 정보

1) 성인

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

중 1,210례(6.0%)에서 이상반응이 인정되었다.

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

2) 소아

소아를 대상으로 실시한 임상시험에서 나타난 주된 이상반응은 두통, 복통, 근육통 등이었다.

(1) 횡문근융해증(빈도불명) : 근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 중증의 신장장애가 나타날 수 있는 바

이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(2) 근육병증(Myopathy, 빈도불명) : 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(3) 간기능장애, 황달(0.1%미만): AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승 등을 수반하는 간기능 장애, 황달이 일어날 수 있으므로 정기적인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.

(4) 혈소판 감소(빈도불명): 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.

(5) 과민증 : 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 홍반, 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(6) 간장 : 드물게 빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승이 일어나고, 때때로 AST(GOT)상승, ALT(GPT)상승, γ -GT 상승, ALP 상승, LDH 상승이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(7) 정신신경계 : 드물게 경직감, 졸음, 불면이 나타나며, 때때로 두통·두중감, 경직감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다

(8) 소화기계 : 드물게 구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위불쾌감, 설사가 나타날 수 있다.

(9) 혈액계 : 드물게 혈소판감소, 과립구감소, 백혈구감소, 호산구증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콕스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.

(10) 신장 : 드물게 빈뇨, BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.

(11) 내분비계 : 드물게 알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔(Cortisol) 상승이 나타나며 때때로 테스토스테론 저하가 일어날 수 있다.

(12) 근육 : 드물게 근경련, 미오글로빈 상승이 나타나며 때때로 CPK 상승, 근육통, 무력감이 나타날 수 있다. 횡문근융해증의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지한다.

(13) 기타 : 드물게 두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flashvision), 난청, 뇨장혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 착색뇨가 나타나며, 때때로 권태감, 항핵항체의 양성화가 일어날 수 있다. 빈도는 알 수 없으나 탈모가 보고된 바 있다.

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

- 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병 ; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증

3) 국내 시판 후 조사결과

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

(1) 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 2.19%(124 명/5,659 명, 171 건)로, ALT 증가 0.76%(43 명/5,659 명, 43 건), 저색소성 빈혈 0.44%(25 명/5,659 명, 25 건), AST 증가 0.42%(24 명/5,659 명, 24 건), CPK 증가 0.16%(9 명/5,659 명, 9 건), 근육통 0.12%(7 명/5,659 명, 7 건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.

- 전신: 얼굴부종, 부종, 팔부종, 과민성
- 신경계: 두통, 어지러움, 피부저림
- 정신계: 불면, 수면장애, 식욕상실
- 순환계: 혈압상승, 가슴불편감
- 근골격계: 무력증
- 위장관계: 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
- 간담도계: γ -GT 증가
- 대사 및 영양: LDH 증가, ALP 증가
- 피부 및 부속기관: 가려움증, 두드러기
- 혈액: 혈소판감소증
- 요로계: 혈중크레아티닌증가, BUN 증가

(2) 예상하지 못한 이상반응의 발현율은 0.74%(42 명/5,659 명, 46 건)로 이었고, 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 혈압상승 0.07%(4 명/5,659 명, 4 건), 피부저림 및 가슴불편감 각각 0.02%(1 명/5,659 명, 1 건)이었다.

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

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

○ 에제티미브에서 수집된 정보

임상시험에서 4,700 명 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

* <표3>에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 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 2,000 명 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 아미노전이 효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다.

에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4 개의 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	스타틴계 약물**(%) 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 병용 투여 임상시험을 포함한다.				
**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량				

3) 페노피브레이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 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. 담낭절제술의 발생률은 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(creatin 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 ($\geq 1/100$, $<1/10$).

- 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, 크레아틴포스포키나제치의 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 발

현물은 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 유해 사례인 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, 혀질환
- 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

4. 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 24 시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

2) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.

3) 투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압·흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려한다.

4) 투여 중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

5) 근육병증/횡문근융해

(1) 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 크레아틴포스포키나제치 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.

(2) 피타바스타틴은 투여량의 증가에 따라 횡문근 융해증과 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4 밀리그램까지 증량할 경우 CK 상승, 미오글로빈뇨, 근육병증 및 탈력감 등과 같은 횡문근 융해증 전구 증상에 주의해야 한다.

(3) 면역매개성 괴사성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성 근육병증이 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

(4) 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근염 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근염의 임상적 증후나 CPK 치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.

(5) 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 복용하고 있었다. 에제티미브의 단독 투여 및 횡문근융해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 횡문근융해는 매우 드물게 보고되었다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 10 배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

6) 간 효소

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

(2) 에제티미브를 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3 배 이상) 발현율이 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노전이 효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3 배 이상)이 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 아미노전이효소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 쓸개즙정체와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다.

7) 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.

8) 당뇨 : 스타틴계 약물이 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 중단이 사유가 될 수 없다.

위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료 지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

5. 상호작용

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

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

○ 피타바스타틴

피타바스타틴은 CYP450 에 의해 거의 대사되지 않는다(CYP2C9 에 의해 약간 대사된다.).

1) 사이클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중 농도가 상승(C_{max} 6.6 배, AUC 4.6 배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증 등의 중대한 이상반응이 발생하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.

2) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 있는 환자에서는 피브레이트계 약물(예, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여는 피하는 것이 바람직하다. 치료상 부득이하다고 판단하여 병용투여하였을 경우 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

3) 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

4) 니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉각 투여를 중지하여야 한다.

5) 콜레스티라민과 병용에 의해 피타바스타틴의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스티라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

6) 에리스로마이신과 병용투여시 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타날 수 있다.

자각 증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 악화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

7) 리팜피신과 병용시 피타바스타틴의 C_{max} 가 2.0 배, AUC 가 1.3 배로 상승했다는 보고가 있다.

8) 피타바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로,

시판 후 사용경험에서 스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련

이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 피타바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면

피타바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

○ 에제티미브

1) 콜레스티라민: 에제티미브와 콜레스티라민 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC 가 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 1.7 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

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

3) HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물): 에제티미브와 , 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(1 일 2 회 75~150mg)과 에제티미브를 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC 와 Cmax 는 각각 3.4 배(범위 2.3~7.9 배)와 3.9 배(범위 3.0~4.4 배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 =13.2mL/min/1.73 m²) 1 명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12 배 증가하였다. 12 명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2 주기 교차 시험에서, 8 일 동안 에제티미브 20mg 을 1 일 1 회 투여하고 7 일째에 사이클로스포린 100mg 을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC 는 사이클로스포린 100mg 을 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. 12 명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1 일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR 이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분 이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 또는 수유부에는 투여하지 않는다.

○ 피타바스타틴

1) 피타바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소저해제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 총체적 위험을 고려한다.

(2) 수유중의 부인에는 투여하지 않는다.

○ 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 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 10 배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr} 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 150 배)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) 동물실험(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.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. (사용경험이 없다)

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있기 때문에, 이상반응이 나타난 경우에는 감량하는 등 주의하여야 한다. (횡문근융해증이 나타나기 쉽다는 보고가 있다.)

9. 간장애 환자에 대한 투여

중증의 간장애 환자, 활동성 간질환 또는 간 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다('1, 다음 환자에는 투여하지 말 것', '4. 일반적 주의' 참조).

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다('4. 일반적 주의' 참조).

11. 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. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.

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

12. 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.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

(1) 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여와 이 약(피타바스타틴칼슘 4mg/에제티미브 10mg) 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 60 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험(2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에제티미브(free)의 농도를 측정된 결과, 비교 평가 항목치인 AUC_t 및 C_{max} 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8 에서 1.25 이내로서 이 약 투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

(2) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 남성 50 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험에서 피타바스타틴 및 총 에제티미브는 단독투여 대비 병용투여시 AUC_{τ,ss} 및 C_{max,ss} 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8 에서 1.25 이내였다. 따라서 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

2) 임상시험 정보

원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용요법과 피타바스타틴칼슘 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 요인설계 제 3상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주의 치료기와 12주의 연장기로 구성되었다. 대상자는 피타바스타틴칼슘 2mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군1), 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군2), 피타바스타틴칼슘 2mg 단독투여군(대조군1), 피타바스타틴칼슘 4mg 단독투여군(대조군2)에 1:1:1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였다.

1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였고, 주요 항목을 공변량으로 한 공분산 분석 또한 단독요법 대비 병용요법 비교 시 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다(표4 참조).

표4. 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change)

단독투여군	병용투여군	전 피타바스타틴	피타바스타틴	피타바스타틴	피타바스타틴
전체	체	칼슘 2mg	단칼슘 2mg	및칼슘 4mg	단칼슘 4mg

	(N=139)	(N=139)	독투여군 (N=69)	에 제 티 미 브 독투여군 10mg 병용투여군 (N=70)	에 제 티 미 브 10mg 병용투 여군 (N=71)	
변 화 율 (LSmean±SE)	-36.46±1.6	-52.22±1.61	-33.10±2.42	-52.34±2.37	-39.40±2.08	-51.53±2.10
군간 변화율 (LSmean) 차이 (95% CI)	-	-15.75 (-18.66,-12.85)	-	-19.24 (-23.61,-14.87)	-	-12.13 (-15.86,-8.39)
P-value	-	<.0001	-	<.0001	-	<.0001
* ANCOVA (베이스라인 시점 NCEP ATP III 위험군 분류 및 베이스라인 LDL-C 수치를 공변량으로 포함)						

8주 간의 치료기 완료 후 NCEP ATP III guideline의 위험군 분류에 따라 목표 LDL-C 수치에 도달하여 안정적으로 연장 연구의 의약품 투여가 가능한 것으로 확인된 대상자에 한해 12주 간의 연장연구를 실시하였다. 대상자 중 피타바스타틴칼슘 단독투여군은 피타바스타틴칼슘 용량에 따라 이에 상응하는 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여군으로 전환하였으며, 기존 병용투여군은 동일하게 투여하였다.

(3) 독성시험 정보

각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.

○ 피타바스타틴

(1) 개의 경구 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 백내장의 발현이 나타났다. 또한, 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

○ 에제티미브

(1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 20 배)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 150 배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.

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

(3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 7 배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

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]

- 신청품목은 피타바스타틴과 에제티미브의 복합제로 약동학적 상호작용, 의약품동등성시험자료(비교용출시험자료 및 생물학적동등성시험자료) 및 원발성 고콜레스테롤혈증등에 대한 제3상 임상시험결과등을 근거로 허가신청하였음
- 독성시험에 관한 자료 : 피타바스타틴 및 에제티미브의 13주 반복투여 독성시험결과, 단독 투여 또는 병용투여간 독성학적 프로파일 비교시, 새로운 독성은 나타나지 않았으나, 독성의 중증도가 증가하는 경향성을 보였음.
- 임상시험성적에 관한 자료
 - 피타바스타틴과 에제티미브의 각 단일제 또는 병용 반복 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
 - 제출한 치료적 확증 임상시험은 총 20주(치료기 8주+ 장기안전성평가 12주) 투여로 계획된 시험으로, 8주 투여시 대조군(피타바스타틴 단독 투여군)에 비하여 시험군이 LDL-C 변화율에 대한 통계적 및 임상적 유의성을 입증하였으며, 치료효과는 20주 투여시까지 유지되었으며 안전성과 관련하여 새로운 이상반응이 보고되지는 않았음
 - 제출한 생물학적동등성시험에서 피타바스타틴 4mg과 에제티미브 10mg에 대하여 단일제 병용투여와 복합제간 생물학적동등성을 입증하고 피타바스타틴 2mg과 에제티미브 10mg 복합제에 대해서는 함량고저 비교용출로서 생물학적동등성을 갈음할 수 있음. 따라서 두 제제를 병용투여하던 환자에게 복합제로 대체 투여하는 용법용량에 대한 인정 가능함
- 신청 허가사항 : 신청 허가사항은 복합제 임상자료 및 각 단일제 허가사항 근거로 시정 필요

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 리바로켓정4/10밀리그램외 1품목(피타바스타틴칼슘수화물/에제티미브)
- 약리작용 기전 :
 - 피타바스타틴 : HMG-CoA 환원효소 억제제로서, 콜레스테롤 전구체인 메발로네이트의 형성을 저해하여, 체내 LDL-콜레스테롤 생성을 억제한다.
 - 에제티미브 : 콜레스테롤 흡수억제제로서, 소장에서 콜레스테롤 흡수를 억제하여 체내 LDL-콜레스테롤을 감소시킨다.
- 신청 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.

1.2. 기원 및 개발경위(CTD 2.5 참조)

- 혈중 지질농도에 따른 지질저하제 선택방법으로 LDL-C 농도가 상승된 경우 또는 TG가 동반 상승된 복합성 이상지질혈증의 경우 일차적으로 statin의 투여를 권고하고 있으며, LDL-C 수치가 정상화된 후, TG 수치가 높은 경우, 비 HDL-C수치를 교정하는 것을 2차 목표로 하여 fibrate, nicotinic acid, 오

메가-3지방산을 투여한다.

- 이와 같이 1차 치료제로서 권고되는 statin은 비교적 안전한 약물임에도 불구하고 용량 의존적 부작용인 간독성과 전술한 바와 같이 횡문근융해증(rhabdomyolysis) 발생 등의 안전성 문제로 LDL-C가 목표 수치로 조절될 때까지 용량을 증량하는 데 우려감이 존재하며, 다른 항이상지질혈증 약물과의 병용요법 시에도 부작용, 상호작용, 내약성, 순응도 측면에서 부정적인 영향을 줄 수 있어 그 사용이 다소 제한적이다. 따라서 지질저하 효능은 상승시키면서 안전성 면에서도 위험도를 낮출 수 있는 방안으로 작용기전이 다른 지질조절제와의 병용 투여가 요구되는 실정이다.
- Statin 중 pitavastatin은 경구투여 약 1시간에 최고혈중농도(Cmax)에 도달하며, 1일 1회 투여시 1~24 mg의 용량에서 용량 의존적으로 Cmax와 AUC가 증가한다. 절대 생체이용률은 51%이며, 고지방식에 의하여 Cmax가 43%까지 감소될 수 있으나, AUC는 유의하게 감소하지 않는다. Pitavastatin은 혈중 단백질 결합률이 99% 이상이며, Vd는 148L로 조직 중에 널리 분포하며, 대사는 uridine 5'-diphosphate(UDP) glucuronosyltransferase(UGT1A3, UGT2B7)에 의하여 글루쿠론산 포합반응을 통하여 이루어진다. 투여량의 79%는 대변을 통하여, 15%는 소변을 통하여 배설되며, 제거 반감기는 약 12시간이다. Pitavastatin의 주 대사경로는 간의 UGT에 의한 것으로, CYP450 효소계에 의한 대사는 매우 적은 부분을 차지하여, CYP450 효소계와 관련된 약물상호작용은 매우 적을 것으로 예상할 수 있다.
- Ezetimibe은 선택적 콜레스테롤 흡수 저해제로 담즙산, 지방산, 중성지방 및 지용성 비타민의 흡수에 영향을 주지 않고 소장 용모의 콜레스테롤 흡수 수송체인 NPC1L1 단백질에 작용하여 식이로부터 섭취된 콜레스테롤과 장간순환되는 담즙의 콜레스테롤 흡수를 저해한다. Ezetimibe 단독요법으로 LDL-C를 약 17~20% 감소시켜 statin 대비 효능은 약하나 statin과 병용 시, 서로 다른 작용기전 즉, statin의 내인성 콜레스테롤의 합성저해작용과 ezetimibe의 외인성 콜레스테롤의 흡수 저해의 상보적인 효과가 나타난다. 따라서 강력한 LDL-C 저하가 필요한 경우 또는 statin에 의한 부작용으로 고용량을 투여하는 것이 불가능한 경우에 statin과의 병용요법으로 선택될 수 있다.
- Statin과 ezetimibe의 병용투여는 LDL-C 저하에 효과적이고 안전하게 투여가능한 것으로 판단되며 현재 Simvastatin, Atorvastatin 및 Rosuvastatin의 경우 각각 Ezetimibe과의 복합제가 승인되어 시판 중이다. 이들 복합제의 효능과 안전성으로 미루어 보았을 때, 타 statin 대비 HbA1c (당화혈색소) 상승에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 알려져있으며 우수한 LDL-C 저하 효과를 가진 Pitavastatin과 Ezetimibe의 복합제는 보다 안전하고 효과적으로 LDL-C 수치를 저하시킬 것으로 예측된다. 이에 더하여 현재 각각의 약물을 복합제로 투여함으로써 환자의 복약순응도를 개선시킬 것으로 예측된다.
- 항고혈압제와 항이상지질혈증제가 각각 처방되어 질환 관리가 이루어진다면, 환자가 1회 복용해야 하는 약 개수 증가 및 개별 처방에 따른 진료 횟수 증가 등의 문제가 발생할 가능성이 있다. 고정용량 복합제(fixed-dose combination, FDC)는 복약 순응도를 개선할 수 있는 좋은 대안이며, 고정용량복합제가 단일제의 개별 투여 대비 복약 순응도 저하의 위험도를 26%까지 감소시키는 결과를 보였다. 따라서, 약물 처방 과정을 간소화하고 보다 체계적인 위험인자 관리 및 복약 순응도 개선을 위한 항고혈압제와 지질조절제의 복합제 개발이 요구되며, 이는 장기투여가 요구되는 환자들의 편의성과 복약 순응도를 개선시킬 것으로 예측된다. 또한 시험대상자에게는 이전에 모르고 있던 건강 상태에 대한 의학적 검사 및 평가를 받을 수 있는 이익이 있을 수 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

- 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.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 스타틴 및 에제티미브 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 승인현황:

연번	임상시험
1	건강한 자원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg, Ezetimibe 10 mg 의 병용투여와 복합제 투여 시 약동학적 특성과 안전성을 비교평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 단회 경구, 공복 투여, 2x2 교차 임상시험
2	건강한 남성 자원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg 과 Ezetimibe 10 mg 을 병용하여 반복 경구투여 후 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 반복 투여, 2중재군, 단일순서·교차 임상시험
3	원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 Pitavastatin + Ezetimibe 병용요법과 Pitavastatin 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 요인설계 제 3 상 임상시험

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

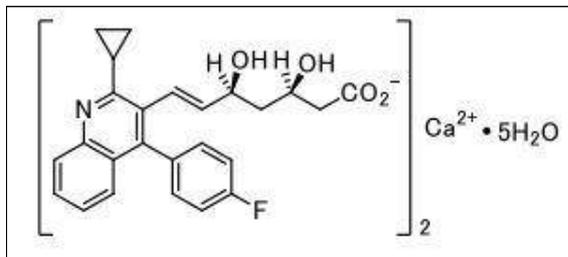
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 피타바스타틴칼슘수화물, 에제티미브
- 일반명 : Pitavastatin Calcium Hydrate, Ezetimibe
- 분자식
- 구조식

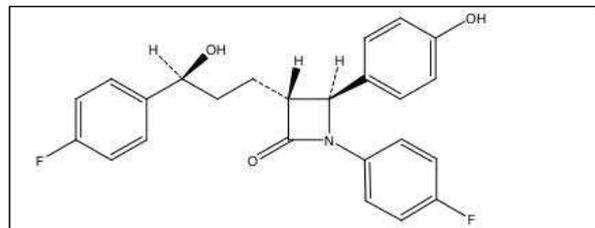
피타바스타틴칼슘수화물

(Pitavastatin Calcium Hydrate)



$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$: 971.06

에제티미브(Ezetimibe)



$C_{24}H_{21}F_2NO_3$: 409.43

2.1.2 원료의약품 시험항목

- Pitavastatin Calcium Hydrate(JP)
- Ezetimibe(USP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 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 checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </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 type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 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°C /60% RH	PTP포장	기준 내 적합함
가속시험	40°C /75% RH	/PVC+알루미늄호일	기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 리바로젯정4/10밀리그램 : 차광기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월
- 리바로젯정2/10밀리그램 : 차광기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 30개월
- 외국의 허가현황 : 해당없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP	study #	주요 결과
반복투여 독성시험	SD 랫드 (M:F 5:5)	PO	4주	·대조군(0.5% MC) ·E 75 ·P 330 ·P/E 3/7.5, 10/25, 30/75	X	B16789	-30/75mg/kg 치사 (수컷 3마리, 암컷 2마리)
	SD 랫드 (M:F 10+5: 10+5)	PO	13주	·대조군(0.5% MC) ·E 25 ·P 10 ·P/E 1/2.5, 3/7.5, 10/25	O	B16790 (주) 바이오 특 스텍	-NOAEL: 3 / 7 . 5 m g / k g (수 컷) , 10/25mg/kg(암컷)

E: Ezetimibe, P: Pitavastatin calcium

- 안전역은 인체 전신노출과 동물 전신노출을 비교하여 계산하였고, AUC와 Cmax 두 가지 기준을 각각 적용하여 산출하였음. AUC 기준으로 안전역을 계산하면 pitavastatin은 8.44배, total ezetimibe은 3.10배의 차이가 있음. Cmax 기준으로 안전역을 계산하면, pitavastatin은 8.10배, total ezetimibe은 2.32배의 차이가 있음.

	Pitavastatin			Total ezetimibe		
	무독성량	최대 권장 임상용량	안전역	무독성량	최대 권장 임상용량	안전역
AUC (ng·hr/mL)	1526	180.74	8.44 배	1757	567.56	3.10 배
C m a x (ng/mL)	705	87.09	8.10 배	207	89.28	2.32 배

-무독성량: Pi 3mg/Ez 7.5mg (SD 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험, B16790)
pitavastatin TK AUClast는 1526 ng·hr/mL, Cmax는 705 ng/mL,
total ezetimibe AUClast는 1757 ng·hr/mL, Cmax는 207 ng/mL

-최대 권장 임상용량: Pi 4mg/Ez 10mg (JW-PTZ-102_CSR)
pitavastatin AUCt는 180.74 ng·hr/mL, Cmax는 87.09 ng/mL
total ezetimibe AUCt는 567.56 ng·hr/mL, Cmax는 89.28 ng/mL

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 피타바스타틴 및 에제티미브의 13주 반복투여 독성시험결과, 단독 투여 또는 병용투여간 독성학적 프로파일 비교시, 새로운 독성은 나타나지 않았으나, 독성의 중증도가 증가하는 경향성을 보였음.

5. 약리작용에 관한 자료: 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2021.03.19. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림[제이더블유중외제약(주), 리바로젯정410밀리그램의 1품목]
- 2021.04.09. 허가 임상시험 평가보고

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 3건(제1상 2건, 제3상 1건)
 - 제1상 2건(약동학적 상호작용 1건, 생물학적동등성시험 1건)
 - 비교용출시험자료 1건
 - 제3상 1건

대상	시험 번호	단계	디자인	용법·용량	등록된 대상자수	투여기간
건강한 자원자	JW-PTZ-101	1상 약물상호작용	공개, 무작위배정, 반복 투여, 2군중재, 단일순서 교차시험	- Pitavastatin Calcium 4 mg (이하Pitavastatin 4mg) - Ezetimibe 10 mg	총 50명	4+6일 또는 6+4일
건강한 자원자	JW-PTZ-102	1상 생물학적 동등성	공개, 무작위배정, 단회 투여, 2원 교차 임상시험	-시험약: Pitavastatin 4 mg / Ezetimibe 10 mg - 대조약 1. Pitavastatin 4 mg 2. Ezetimibe 10 mg	총 60명	단회
원발성 고콜레스테 롤혈증 환자	JWP-PTV-301	3상	이중눈가림, 무작위배정, 활성대조군, 요인설계	- 시험군1 : Pitavastatin Calcium 2mg(이하 Pitavastatin 2 mg) + Ezetimibe 10mg - 대조군1 : Pitavastatin 2mg - 시험군2 : Pitavastatin 4mg + Ezetimibe 10mg - 대조군2 : Pitavastatin 4mg	총 283 명 (시험군1 : 70명, 대조군1: 70명, 시험군2: 72명, 대조군2: 71명)	20 주 (유효성 평가기간: 8주, 연장시험 기간: 12주)

6.3. 생물약제학시험

[JW-PTZ-102] 건강한 자원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg, Ezetimibe 10 mg의 병용투여와 복합제 투여 시 약동학적 특성과 안전성을 비교평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 단회 경구, 공복 투여, 2x2 교차 임상시험

- 시험목적 : 건강한 자원자를 대상으로 Pitavastatin 4mg과 Ezetimibe 10mg을 병용투여하였을 때와 (가칭)리바로E정 4/10 mg(Pitavastatin 4mg/Ezetimibe 10mg)을 투여 하였을 때의 약동학적 특성과 안전성 비교 평가를 목적으로 하였음
- 시험설계 : 단회 경구 투여, 공개, 무작위배정, 공복, 2x2 교차 시험

순서군	시험대상자수	제1기	휴약기	제2기
A	30명	리바로정+이지트롤정	7일	리바로E정 (피타바스타틴/에제티미브)
B	30명	리바로E정 (피타바스타틴/에제티미브)		리바로정+이지트롤정
시험약(T): 리바로E정(Pitavastatin calcium 4 mg/ Ezetimibe 10 mg), JW중외제약주 대조약1(R1): 리바로E정 4mg, JW중외제약주 대조약2(R2): 이지트롤E정 10mg, 한국엠에스디(유)				

- 임상시험용의약품 : 각 기별 단회 공복 투여, 매 투약전 10시간 이상 공복 상태를 유지하였고, 오전 8시경부터 물 150 mL 와 함께 대조약 1정 또는 시험약 1정을 단회 투여하였음
 - 시험약(T): 리바로E정(Pitavastatin calcium 4 mg/ Ezetimibe 10 mg), JW중외제약주
 - 대조약1(R1): 리바로E정 4mg, JW중외제약주
 - 대조약2(R2): 이지트롤E정 10mg, 한국엠에스디(유)
- 대상환자군 : 건강한 성인
 - 계획한 시험대상자수 : 60명(순서군당 30명)
 - 선정 시험대상자수: 60명
 - Safety Set : 60명
 - 완료한 시험대상자수 : 54명
 - Pharmacokinetic Set : 52명(에제티미브), 54명(피타바스타틴)
- 약동학 분석대상 : 피타바스타틴, 에제티미브(free, total)
- 약동학적 평가변수
 - 일차 평가변수 : Pitavastatin 및 Ezetimibe(free)의 Cmax, AUCt
- 약동학 평가결과 :
 - 약동학 결과, Pitavastatin 및 Ezetimibe(free)의 Cmax, AUCt 모두 기하평균비의 90% 신뢰구간이 의약품동등성 평가기준인 0.8-1.25에 포함되어 시험약과 대조약은 약동학적으로 동등하다고 평가하였음.

	Variable (unit)	Geometric LS Mean		Ratio	90% CI
		R(N=54)	T(N=54)		
피타바스타틴	Cmax (ng/mL)	77.92	76.53	1.0182	0.9359 - 1.1077

	AUCt (hr*ng/mL)	164.19	165.70	0.9908	0.9501 – 1.0333
	Variable (unit)	Geometric LS Mean		Ratio	90% CI
		R(N=52)	T(N=52)		
에제티미브 (free)	Cmax (ng/mL)	4.44	4.41	1.0052	0.8886 – 1.1371
	AUCt (hr*ng/mL)	63.53	65.04	0.9769	0.9160 – 1.0417
에제티미브 (total)	Cmax (ng/mL)	82.13	81.10	0.9874	0.9044 – 1.0781
	AUCt (hr*ng/mL)	549.2	526.5	0.9585	0.9180 – 1.0009
<p>Note: Test=(가칭)리바로 E정 4/10 mg, Reference=리바로 @정 4 mg + 이지트롤 @정 10 mg; * Ezetimibe(free) 성분에서 투약 전 농도가 Cmax 5%를 초과한 시험대상자 2명명(A100, B230)이 발생하여 Pharmacokinetic set이 52명으로 선정되었으나, Pitavastatin 약동학 분석은 해당 대상자들을 포함하여 분석 진행함.</p>					

6.4. 임상약리시험

[JW-PTZ-101] 건강한 남성 자원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg과 Ezetimibe 10 mg을 병용하여 반복 경구투여 후 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 반복 투여, 2중재군, 단일순서·교차 임상시험

- 시험목적 : 건강한 남성지원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg과 Ezetimibe 10mg을 병용투여 하였을 때의 안전성과 약동학을, 각 약물을 단독 투여하였을 때와 비교하여 그 특성이 유사한지를 탐색함
- 시험설계 : 공개, 무작위배정, 반복 투여, 2-중재군, 단일순서·교차 임상시험

중재군	대상자수	제1기	제2기
A	20명	L4	E10+L4
B	30명	E10	E10+L4

- A 중재군 :

제1기 : 리바로정 4mg 1정, 1일 1회 4일간 반복투여

제2기 : 리바로정 4mg 1정과 이지트롤정 10mg 1정을 병용하여 1일 1회 6일간 반복투여

- B 중재군

제1기 : 이지트롤정 10mg 1정, 1일 1회 6일간 반복투여

제2기 : 이지트롤정 10mg 1정과 리바로정 4mg 1정을 병용하여 1일 1회 4일간 반복투여

- 대상환자 군 : 만 19세 이상~45세 이하 건강한 성인 남성

- 계획한 대상자 수 : 총 52명(순서군 A 20명, 순서군 B 30명)

- 등록된 시험대상자 수 : 총 50명

- 치료를 받은 시험대상자 수 : 총 49명

- 완료한 시험대상자 수 : 44명

- 약동학 분석대상 : 에제티미브(total, free), 피타바스타틴

- 약동학 평가변수 :

- 일차 평가변수 :

A군 : Pitavastatin의 AUC τ ,ss 및 Cmax,ss

B군 : Ezetimibe(total)의 AUC τ ,ss 및 Cmax,ss

- 약동학적 특성평가 :

- 피타바스타틴에 대한 약동학적 평가 결과 Cmax,ss 대한 단독 투여 대비 병용투여의 기하 평균비의 점추정치 및 90% 신뢰구간이 1.0236(0.8953-1.1702)로 동등성범위 (0.8-1.25) 를 만족하였고, AUC τ ,ss에 대해 0.9959(0.9181-1.0803)로 동등성 범위 (0.8-1.25)를 만족하였음

- 에제티미브(total)에 대한 약동학적 평가 결과 Cmax,ss는 단독 투여 대비 병용 투여의 기하평균비의 점추정치 및 90% 신뢰구간이 1.0582(0.9476-1.1817)로 동등성 범위 (0.8 1.25)를 만족하였으며, AUC τ ,ss 에 대해 1.1260(1.0567-1.1996)로 동등성 범위를 만족하였음.

Geometric mean	구분	PK parameter		
		단독투여군 (피타바스타틴4mg 또는 에제티미브10mg)	병용투여군 (피타바스타틴4mg +에제티미브10mg 병용)	GMR Point Estimate[90%CI]
피타바스타틴	C _{max,ss} (ng/mL)	70.78	72.45	1.0236(0.8953 - 1.1702)

Geometric mean	구분	PK parameter		
		단독투여군 (피타바스타틴4mg 또는 에제티미브10mg)	병용투여군 (피타바스타틴4mg +에제티미브10mg 병용)	GMR Point Estimate[90%CI]
	AUC _{τ,ss} (ng·hr/mL)	180.34	179.61	0.9959(0.9181 - 1.0803)
total 에제티미브	C _{max,ss} (ng/mL)	76.10	80.53	1.0582(0.9476 - 1.1817)
	AUC _{τ,ss} (ng·hr/mL)	522.81	588.64	1.1260(1.0567 - 1.1996)
free 에제티미브	C _{max,ss} (ng/mL)	5.39	6.29	1.1683(0.9943-1.3727)
	AUC _{τ,ss} (ng·hr/mL)	64.54	75.72	1.1733(1.0725-1.2835)

• 안전성 평가결과 :

- 대상자 49명 중 9명(18.37%, 9/49명)에서 14건의 이상반응이 발생함. 발생한 이상반응은 모두 경증이었음.
- 약물이상반응은 8명(16.33%, 8/49명)에서 9건 발생함. 약물이상반응(Pruritus)이 발생하여 시험자가 시험을 계속할 수 없다고 판단한 경우가 1건이 있어 1명이 중도탈락하였음 - 활력징후 및 신체검사 에서 투여 전후 임상적으로 유의하다고 판단된 결과는 없었음
- 실험실적 검사 및 심전도는 투여 전후 임상적으로 유의하다고 판단한 결과는 총 5건(A군: 병용투여 3건, B군: 에제티미브 1건, 병용투여 1건)이었음.
- 중대한 이상사례 보고되지 않았음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

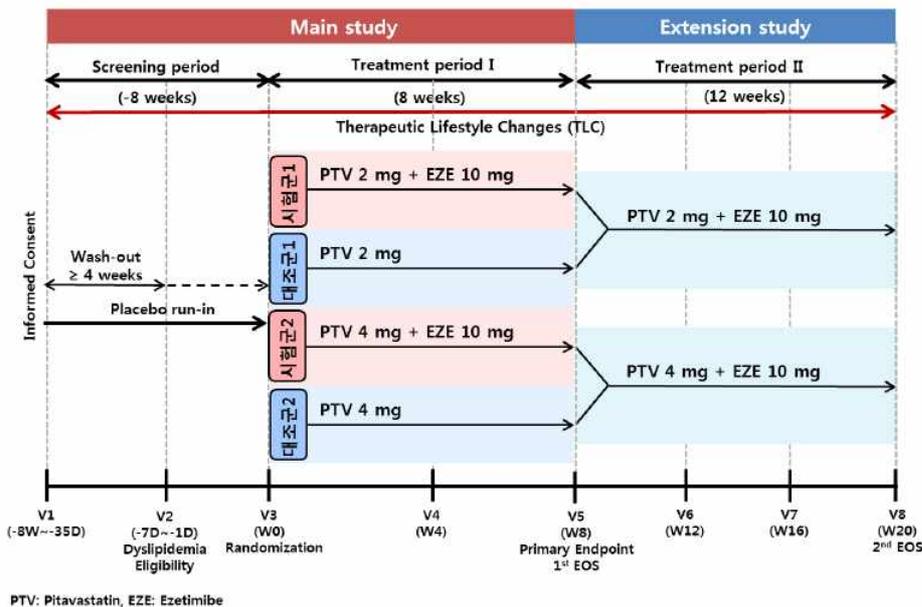
- 핵심임상시험 1건 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[JWP-PTZ-301] 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 Pitavastatin + Ezetimibe 병용요법과 Pitavastatin 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 요인설계 제 3 상 임상시험

- 시험목적 : 원발성 이상지질혈증 환자에서 피타바스타틴+에제티미브 병용투여군과 피타바스타틴 단독 투여군의 유효성과 안전성을 비교 평가하고자 함
 - 일차 목적 : 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 Pitavastatin + Ezetimibe 병용요법이 Pitavastatin 단일요법 대비 low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) 저하 효과가 우월함을 입증하기 위함
 - 이차 목적 : 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 Pitavastatin + Ezetimibe 병용요법과 Pitavastatin 단독요법 간 유효성 및 안전성을 평가하고자 함.
- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 평행, 요인설계, 3상 임상시험
 - 지질조절제 투여여부에 따라 휴약기(washout period)를 포함한 위약 도입기(placebo run-in period)를 실시하였으며, 치료적 생활습관교정(therapeutic lifestyle change, TLC)을 병행하였음
 - 위약 도입기(단일눈가림)

시험방법:



- 임상시험 방법

1) 스크리닝기(위약 도입기(단일 눈가림) 포함)

- 임상시험에 적합한 것으로 확인된 경우, 지질조절제 투여여부에 따라 휴약기(washout period)를 포함한 위약 도입기(placebo run-in period)를 실시하였으며, 치료적 생활습관교정(therapeutic lifestyle change, TLC)을 병행하였음
- 위약도입기 적용 원칙
 - 1) 고콜레스테롤혈증을 처음 진단받은 환자는 위약 도입기를 Visit 2 이전 최소 4주간 수행해야 하며, Visit 3까지 지속하였음
 - 2) 기존에 지질조절제를 투여 중인 대상자는 휴약기를 포함한 위약 도입기를 Visit 2 이전 최소 4주간 수행해야 하며, Visit 3까지 지속 하였음 (단, 스크리닝 시점을 기준으로 2주 이내에 2주 이상 fibrate를 투여 중인 대상자의 경우, 투여를 중단하고 휴약 및 위약 도입기를 Visit 2 이전 최소 6주간 수행 하였음)
- 2) 치료기 I(treatment period I)
 - 선정/제외기준에 적합한 시험대상자에 한하여 시험군1(Pitavastatin 2 mg + Ezetimibe 10 mg), 대조군1(Pitavastatin 2 mg), 시험군2(Pitavastatin 4 mg + Ezetimibe 10 mg), 대조군2(Pitavastatin 4 mg)에 1:1:1:1로 무작위배정하였음
 - 무작위배정 후 배정된 군에 따라 해당 임상시험용 의약품을 8주간 투여하였으며, TLC를 지속적으로 수행하였음
- 3) 치료기 II(treatment period II)
 - 주 연구 완료 시점(Visit 5 방문)에 시행한 기관 검사실 검사결과(LDL-C)가 NCEP ATP III guideline 의 위험군 분류에 따라 목표 LDL-C 수치에 도달하여 안정적으로 연장 연구의 의약품 투여가 가능한 것으로 확인된 경우, 대상자는 연장 연구에 참여하여 치료기 II를 12주간 시행하였음
- 임상시험용의약품 : 식사와 관계없이 1일 1회 아침시간에 경구 투여
 - 리바로정(피타바스타틴) 2, 4mg 또는 위약
 - 이지트롤정(에제티미브) 10mg 또는 위약
 - 임상시험용의약품 투여방법 :
 - 1) 위약 도입기(placebo run-in period): 최소 4주, 단일눈가림
 - 2) 치료기 I (8주, 이중눈가림)+치료기 II(12주, 공개)

투여군	치료기 I	치료기 II
시험군1	PTV 2 mg + EZE 10 mg ●□◆	PTV 2 mg + EZE 10 mg
대조군1	PTV 2 mg ●□◇	●◆
시험군2	PTV 4 mg + EZE 10 mg ○■◆	PTV 4 mg + EZE 10 mg
대조군2	PTV 4 mg ○■◇	■◆

* PTV: Pitavastatin, EZE: Ezetimibe

● Pitavastatin 2 mg	○ Pitavastatin 2 mg의 위약
■ Pitavastatin 4 mg	□ Pitavastatin 4 mg의 위약
◆ Ezetimibe 10 mg	◇ Ezetimibe 10 mg의 위약

●대상자 수 :

- 목표 대상자 수 : 264명(각 군당 66명)
- 등록/완료 대상자 수 : 283명/269명(주연구 완료), 166명(연장연구 완료)
- 중도탈락 대상자 수 : 14명(주연구), 10명(연장연구)

●주요 선정 기준 :

<스크리닝 선정기준>

- 1) 서면 동의일을 기준으로 만 19세 이상, 80세 미만인 자
- 2) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자
- 3) 다음의 실험실적 검사 수치를 만족하는 자
 - Triglyceride (TG) < 350 mg/dL(기관 검사실 검사 결과 기준)
 - LDL-C ≤ 250 mg/dL(기관 검사실 검사 결과 기준)
- 4) 본 임상시험 참여에 대해 자발적으로 동의서에 서명한 자

<무작위배정 선정기준>

- 1) Visit 2에 시행한 중앙 검사실 검사 수치가 다음을 만족하는 자
 - TG < 350 mg/dL(중앙 검사실 검사 결과 기준)
 - LDL-C ≤ 250 mg/dL(중앙 검사실 검사 결과 기준)

단, NCEP ATP III guideline에 따라 다음과 같은 위험군에 분류될 경우 제시된 LDL-C 수치를 만족해야 한다.

	위험군 분류	LDL-C (mg/dL)
Group I (고위험군)	관상동맥성심질환a) 또는 관상동맥성심질환에 상당하는 위험b)을 가지고 있는 경우	≥ 100
Group IIA (중등도 고위험군)	2개 이상의 주요 위험 인자d)를 가지고 있으며 10% ≤ 10-year risk) ≤ 20%	≥ 130
Group IIB (중등도 위험군)	2개 이상의 주요 위험 인자d)를 가지고 있으며 10-year risk) < 10%	≥ 160
Group III (저위험군)	1개 이하의 주요 위험 인자d)를 가지고 있는 경우	
a) 심근경색의 병력, 불안정성 협심증의 병력, 관상동맥시술(혈관성형술 혹은 우회술)력이 있는 경우 혹은 임상적 의미를 가지는 심근 허혈 상태 b) 기타 죽상경화성 질환의 임상적 상태(말초혈관질환, 복부대동맥류, 증상성 경동맥질환(일과성 허혈발작, 뇌졸중) 등), 당뇨, 10-year risk > 20% c) Framingham risk scores로 산출 d) 주요 위험 인자 ✓ 흡연 ✓ 고혈압(혈압이 140/90 mmHg 이상이거나 항고혈압제를 복용중인 경우) ✓ High density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) < 40 mg/dL (단, HDL-C ≥ 60 mg/dL인 경우, 주요 위험 인자 개수에서 1개를 감한다.) ✓ 조기 관상동맥성심질환 가족력(가족 중 남성 < 55세, 여성 < 65세에서 관상동맥질환이 발생한 경우) ✓ 연령(남성 ≥ 45세, 여성 ≥ 55세)		

●평가변수 :

- 일차 유효성 평가변수 : 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)
- 이차 유효성 평가변수(Secondary endpoints)
 - 1) 베이스라인 대비 4주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)
 - 2) 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 LDL-C 수치 변화량
 - 3) 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 지질 지표* 변화율(% change) 및 변화량

(1) Total cholesterol (TC)	(6) Apo A-I
(2) TG	(7) LDL-C/HDL-C ratio
(3) HDL-C	(8) TC/HDL-C ratio
(4) Non-HDL-C	(9) Non-HDL-C/HDL-C ratio
(5) Apolipoprotein (Apo) B	(10) Apo-B/Apo A-I ratio

- 4) 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 hs-CRP 수치 변화율(% change) 및 변화량
 5) 4주, 8주 시점의 NCEP-ATP III guideline에 따른 목표 LDL-C 수치 도달률(%)

- 안전성 평가변수 : 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후(혈압, 맥박, 체온), 신체검사, 심전도, ALT 또는 AST $\geq 3 \times$ UNL인 시험대상자의 비율, CK $\geq 10 \times$ UNL인 시험대상자의 비율

- 통계분석계획 : 군 간 비교는 베이스라인 시점의 NCEP ATP III 위험군 분류 및 베이스라인 시점의 LDL-C 수치를 공변량으로 포함하는 공분산 분석으로 검정을 실시하였음. LDL-C 수치 변화율의 군 간 검정은 Gatekeeping 방법을 따랐음

결과는 각 전반적인 병용요법(PTV4+EZE10, PTV2+EZE10 vs PTV4, PTV2)과 개별 병용요법(PTV2+EZE10 vs PTV2, PTV4+EZE10 vs PTV4)군에 따라 제시하였음. 우월성 검정의 순서는 아래와 같음

- 전반적인 병용요법 비교

① [Pitavastatin 4 mg+Ezetimibe 10 mg, Pitavastatin 2 mg+Ezetimibe 10 mg] vs [Pitavastatin 4 mg+Ezetimibe 위약, Pitavastatin 2 mg+Ezetimibe 위약]

- 개별 병용요법 비교

② [Pitavastatin 2 mg+Ezetimibe 10 mg] vs [Pitavastatin 2 mg+Ezetimibe 위약]

③ [Pitavastatin 4 mg+Ezetimibe 10 mg] vs [Pitavastatin 4 mg+Ezetimibe 위약]

- 일차 유효성 평가결과 : 일차 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)를 분석한 결과, 단독요법 대비 병용요법 진행 시 통계적으로 유의한 LDL-C 개선효과를 확인하였음(모두 $p < .0001$).

Table 11.2.1 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change) [FAS1]

		Pooled PTV+EZE (N=139)	Pooled PTV (N=139)	PTV2+EZE10 (N=68)	PTV2 (N=69)	PTV4+EZE10 (N=71)	PTV4 (N=70)
Visit2	N	139	139	68	69	71	70
	Mean±Std	157.20±31.59	158.09±32.32	155.32±29.22	163.00±33.54	159.00±33.82	153.26±30.55
	Median	154.00	155.00	152.00	159.00	156.00	152.00
	Min~Max	100.00~236.00	102.00~244.00	101.00~224.00	104.00~244.00	100.00~236.00	102.00~240.00
Visit5	N	139	139	68	69	71	70
	Mean±Std	73.36±19.43	98.28±25.46	74.09±19.72	107.52±26.67	72.66±19.25	89.17±20.64
	Median	70.00	95.00	72.00	102.00	68.00	85.50
	Min~Max	36.00~157.00	43.00~168.00	41.00~134.00	54.00~168.00	36.00~157.00	43.00~134.00
Visit5 - Visit2 변화율(%)	N	139	139	68	69	71	70
	Mean±Std	-52.77±11.16	-37.07±14.13	-51.80±12.24	-33.32±13.77	-53.70±10.02	-40.77±13.58
	Median	-54.48	-38.19	-53.31	-33.00	-55.73	-42.99
	Min~Max	-72.67~-2.90	-76.25~-15.04	-72.67~-2.90	-61.88~15.04	-72.31~-8.72	-76.25~-6.78
	P-value (within)	<.0001 [§]	<.0001 [§]	<.0001 [§]	<.0001 [§]	<.0001 [§]	<.0001 [§]
ANCOVA 1	LSmean±SE	-52.22±1.61	-36.46±1.63	-52.34±2.37	-33.10±2.42	-51.53±2.10	-39.40±2.08
	LSmean difference (95% C.I.)	-15.75 (-18.66,-12.85)	.	-19.24 (-23.61,-14.87)	.	-12.13 (-15.86,-8.39)	.
	P-value (ANCOVA)	<.0001	.	<.0001	.	<.0001	.
ANCOVA 2	LSmean±SE	-52.82±1.05	-37.03±1.05	-52.18±1.55	-32.94±1.53	-53.34±1.34	-41.13±1.35
	LSmean difference (95% C.I.)	-15.79 (-18.70,-12.88)	.	-19.24 (-23.56,-14.92)	.	-12.21 (-15.98,-8.45)	.
	P-value (ANCOVA)	<.0001	.	<.0001	.	<.0001	.

Note) ANCOVA 1 model : 베이스라인 대비 8주 시점 LDL-C 변화율(%) = 베이스라인 시점 NCEP ATP III 위험군 분류 + 베이스라인 LDL-C 수치 + 투여군

Note) ANCOVA 2 model : 베이스라인 대비 8주 시점 LDL-C 변화율(%) = 베이스라인 LDL-C 수치 + 투여군

Note) #: Paired t-test, §: Wilcoxon's signed rank test

Note) 베이스라인 시점: Visit2, 8주 시점: Visit5

Table 11.2.2 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change) [PPS1]

		Pooled PTV+EZE (N=115)	Pooled PTV (N=121)	PTV2+EZE10 (N=55)	PTV2 (N=60)	PTV4+EZE10 (N=60)	PTV4 (N=61)
Visit2	N	115	121	55	60	60	61
	Mean±Std	158.63±31.93	157.98±32.60	156.53±28.14	162.25±34.22	160.55±35.18	153.77±30.63
	Median	156.00	155.00	152.00	157.50	158.00	152.00
	Min~Max	100.00~236.00	102.00~244.00	110.00~224.00	104.00~244.00	100.00~236.00	102.00~240.00
Visit5	N	115	121	55	60	60	61
	Mean±Std	73.72±19.63	98.84±25.10	73.47±19.09	107.42±26.54	73.95±20.27	90.41±20.54
	Median	71.00	95.00	72.00	101.50	69.50	87.00
	Min~Max	36.00~157.00	49.00~168.00	41.00~134.00	68.00~168.00	36.00~157.00	49.00~134.00
Visit5 - Visit2 변화율(%)	N	115	121	55	60	60	61
	Mean±Std	-52.94±11.36	-36.55±14.22	-52.55±12.37	-32.93±14.05	-53.31±10.44	-40.11±13.57
	Median	-54.07	-37.87	-53.33	-33.49	-54.94	-42.95
	Min~Max	-72.67~-2.90	-76.25~15.04	-72.67~-2.90	-61.88~15.04	-72.31~-8.72	-76.25~6.78
	P-value (within)	<.0001 [§]	<.0001 [§]	<.0001 [§]	<.0001 [§]	<.0001 [§]	<.0001 [§]
ANCOVA 1	LSmean±SE	-52.34±1.86	-36.05±1.85	-52.99±3.07	-32.73±3.08	-51.47±2.24	-39.23±2.22
	LSmean difference (95% C.I.)	-16.29 (-19.47,-13.11)		-20.26 (-25.08,-15.43)		-12.24 (-16.34,-8.14)	
	P-value (ANCOVA)	<.0001		<.0001		<.0001	
ANCOVA 2	LSmean±SE	-52.91±1.16	-36.58±1.13	-52.89±1.73	-32.61±1.66	-52.87±1.48	-40.54±1.47
	LSmean difference (95% C.I.)	-16.32 (-19.50,-13.14)		-20.28 (-25.04,-15.51)		-12.34 (-16.47,-8.20)	
	P-value (ANCOVA)	<.0001		<.0001		<.0001	

Note) ANCOVA 1 model : 베이스라인 대비 8주 시점 LDL-C 변화율(%) = 베이스라인 시점 NCEP ATP III 위험군 분류 + 베이스라인 LDL-C 수치 + 투여군

Note) ANCOVA 2 model : 베이스라인 대비 8주 시점 LDL-C 변화율(%) = 베이스라인 LDL-C 수치 + 투여군

Note) #: Paired t-test, §: Wilcoxon's signed rank test

Note) 베이스라인 시점: Visit2, 8주 시점: Visit5

• 이차 유효성 평가결과 :

- 이차 평가변수 중 LDL-C 수치 관련 변화율 및 변화량 또한 군 내 비교 시 모든 군에서 통계적으로 유의한 감소를 보였으며, 단독요법 대비 병용요법 진행 시 통계적으로 유의한 LDL-C 개선효과를 확인하였음(모두 p<.0001).
- 이차 평가변수 중 지질 지표의 변화율 및 변화량 항목에서는 TG, HDL-C, Apo A-I 항목을 제외하고는 모두 군 내, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보여(모두 p<0.05) 본 의약품이 대체적으로 지질 지표에 유의미한 영향을 준다는 점을 확인할 수 있었음
- 이차 평가변수 중 hs-CRP의 경우 군 내 비교 시 몇몇 비교군과 시점에서 차이를 보이기도 했지만, 군 간 차이는 모두 통계적으로 유의미하지 않았음(p>0.05).
- 이차 평가변수 중 목표 LDL-C 수치 도달률의 경우 총 도달률은 단독요법 대비 병용요법 비교 시

군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였으나($p < 0.05$), NCEP-ATP III guideline에 따른 중증도별로 비교한 결과, 고위험군일수록 군 간 차이를 보였으며, 저위험군일수록 군 간 차이를 보이지 않는 양상을 띠었음.

●전체이상반응:

- (주 연구기간) 안전성 평가 대상자 282명에서의 이상반응 발생률은 총 18.79%(53/282명, 65건), 이 중 약물이상반응 발생률은 4.96%(14/282명, 14건)였음. 중대한 이상반응 발생률은 1.06%(3/282명, 3건)였으며, 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음. 단독요법 대비 병용요법 별 군간 비교를 실시한 결과, 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음($p > 0.05$).
- (연장연구) 안전성 평가 대상자 175명에서의 총 이상반응 발생률은 14.29%(25/175명, 37건), 이 중 약물이상반응 발생률은 1.14%(2/175명, 2건)였음. 중대한 이상반응 발생률은 0.57%(1/175명, 1건)였으며, 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음.
- 본 임상시험에서 사망 건은 발생하지 않았고, 중대한 이상반응의 경우 주 연구 기간에서 두통, 망막 박리, 골관절염 각 1건, 연장 연구 기간에서 황반 섬유화 1건이 확인되었으나, 모두 약물이상반응이 아니었음
- (심전도 검사) 무작위배정 심전도 검사에서 연구자에 의해 임상적으로 유의하다고 판단된 비정상 수치를 보인 대상자는 PTV2군에서 1명 확인되었음. 주 연구 및 연장연구 완료시점에서 정상수치를 보였음
- (ALT 또는 $AST \geq 3X$ UNL인 시험대상자 비율) 3명 보고됨. PTV4+EZE10군에서 Visit 4, 5에서 간효소 이상 각각 0.74%(1/135명) 보고됨(Visit 4 ALT 149IU/L, Visit 5 108 IU/L). 연장연구 visit 8에 주 연구 기간부터 PTV4+EZE10군에서 ALT, AST 이상 수치가 1.08%(1/93) 확인됨(ALT 364IU/L, AST 403 IU/L)
- ($CK \geq 10X$ UNL인 시험대상자 비율) 보고되지 않음

Table 12.2.1 이상반응 발현율 & 발현건수 [SS1] - 주연구 기간(V3-V5)

		Pooled		PTV2+EZE10 (N=70)	PTV2 (N=69)	PTV4+EZE10 (N=72)	PTV4 (N=71)	Total (N=282)
		PTV+EZE (N=142)	PTV (N=140)					
AE	n(%)	28(19.72%)	25(17.86%)	13(18.57%)	10(14.49%)	15(20.83%)	15(21.13%)	53(18.79%)
	95% C.I.	(14.01,27.02)	(12.40,25.03)	(11.19,29.23)	(8.07,24.66)	(13.05,31.57)	(13.24,31.97)	(14.67,23.76)
	Frequency(건)	35	30	16	15	19	15	65
	P-value	0.6892 [†]	.	0.5176 [‡]	.	0.9656 [†]	.	.
ADR	n(%)	5(3.52%)	9(6.43%)	2(2.86%)	3(4.35%)	3(4.17%)	6(8.45%)	14(4.96%)
	95% C.I.	(1.51,7.98)	(3.42,11.77)	(0.79,9.83)	(1.49,12.02)	(1.43,11.55)	(3.93,17.24)	(2.98,8.16)
	Frequency(건)	5	9	2	3	3	6	14
	P-value	0.2611 [†]	.	0.6806 [‡]	.	0.3260 [†]	.	.
SAE	n(%)	1(0.70%)	2(1.43%)	1(1.43%)	1(1.45%)	0(0.00%)	1(1.41%)	3(1.06%)
	95% C.I.	(0.12,3.88)	(0.39,5.06)	(0.25,7.66)	(0.26,7.76)	(0.00,5.07)	(0.25,7.56)	(0.36,3.08)
	Frequency(건)	1	2	1	1	0	1	3
	P-value	0.6210 [†]	.	1.0000 [‡]	.	0.4965 [†]	.	.
SADR	n(%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
	95% C.I.	(0.00,2.63)	(0.00,2.67)	(0.00,5.20)	(0.00,5.27)	(0.00,5.07)	(0.00,5.13)	(0.00,1.34)
	Frequency(건)	0	0	0	0	0	0	0
	P-value	—	.	—	.	—	.	.

Note) †: Pearson's chi-square test, ‡: Fisher's exact test

Note) 95% 신뢰구간은 Wilson score method를 적용하여 산출한다.

Note) 각 군의 SS1대상자를 분모로 하여 열 백분율을 산출한다.

Table 12.2.2 이상반응 발현율 & 발현건수 [SS2] - 연장연구 기간(V5-V8)

		PTV2+EZE10 (N=79)	PTV4+EZE10 (N=96)	PTV2+EZE10 (N=79)		PTV4+EZE10 (N=96)		Total (N=175)
				PTV2+EZE10* (N=49)	PTV2* (N=30)	PTV4+EZE10* (N=56)	PTV4* (N=40)	
AE	n(%)	10(12.66%)	15(15.63%)	7(14.29%)	3(10.00%)	7(12.50%)	8(20.00%)	25(14.29%)
	95% C.I.	(7.02,21.76)	(9.70,24.19)	(7.10,26.67)	(3.46,25.62)	(6.19,23.63)	(10.50,34.76)	(9.87,20.24)
	Frequency(건)	16	21	12	4	10	11	37
	P-value	0.5768 [†]	.	0.7340 [†]	.	0.3184 [†]	.	.
ADR	n(%)	2(2.53%)	0(0.00%)	1(2.04%)	1(3.33%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(1.14%)
	95% C.I.	(0.70,8.77)	(0.00,3.85)	(0.36,10.69)	(0.59,16.67)	(0.00,6.42)	(0.00,8.76)	(0.31,4.07)
	Frequency(건)	2	0	1	1	0	0	2
	P-value	0.2024 [†]	.	1.0000 [†]	.	—	.	.
SAE	n(%)	1(1.27%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(3.33%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.57%)
	95% C.I.	(0.22,6.83)	(0.00,3.85)	(0.00,7.27)	(0.59,16.67)	(0.00,6.42)	(0.00,8.76)	(0.10,3.17)
	Frequency(건)	1	0	0	1	0	0	1
	P-value	0.4514 [†]	.	0.3797 [†]	.	—	.	.
SADR	n(%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
	95% C.I.	(0.00,4.64)	(0.00,3.85)	(0.00,7.27)	(0.00,11.35)	(0.00,6.42)	(0.00,8.76)	(0.00,2.15)
	Frequency(건)	0	0	0	0	0	0	0
	P-value	—	.	—	.	—	.	.

Note) *: 주연구 배경군

Note) †: Pearson's chi-square test, ‡: Fisher's exact test

Note) 95% 신뢰구간은 Wilson score method를 적용하여 산출한다.

Note) 각 군의 SS2대상자를 분모로 하여 열 백분율을 산출한다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 8주의 치료기, 12주의 장기연장기를 가지는 임상시험 중
 - ‘피타바스타틴(2, 4mg) 단일제 또는 피타바스타틴(2, 4mg)과 에제티미브를 8주간 1일 1회 병용투여한 결과,
피타바스타틴(2-4mg) 단일제와 피타바스타틴(2-4mg) 및 에제티미브를 병용투여한군에서 일차평가 변수인 기저치 대비 8주후 LDL-C 수치 변화율(%)(LS mean±SE)이 각각 -52.22%, -36.46%으로 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(p<0.0001).
또한, 병용 투여시 피타바스타틴 단독 투여시에 비하여 LDL-C(4주), TC(4, 8주), TG(4주), non-HDL-C(4, 8주), HDL-C(4주), apo B(4주, 8주) 및 치료목표 도달율(4주, 8주)등에서 통계적으로 유의한 개선을 보였음.
 - 12주 연장시험결과, 피타바스타틴 단일제에서 병용투여군으로 전환한 후 지질 수치 감소가 증가하였음. 8주 치료기 이후 12주 연장시험의 지속적으로 병용요법을 투여받은 시험대상자에서도 유효성이 유지되는 경향성을 보였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 복합제 투여시 보고된 대부분의 이상반응은 기허가된 단일제제의 이상반응 발현경향성과 유사하였고, 기타 특이적인 이상반응은 보고되지 않았음을 확인하였음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 피타바스타틴과 에제티미브의 각 단일제 또는 병용 반복 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
- 제출한 치료적 확증 임상시험은 총 20주(치료기 8주+ 장기안전성평가 12주) 투여로 계획된 시험으로, 8주 투여시 대조군(피타바스타틴 단독 투여군)에 비하여 시험군이 LDL-C 변화율에 대한 통계적 및 임상적 유의성을 입증하였으며, 치료효과는 20주 투여시까지 유지되었으며 안전성과 관련하여 새로운 이상반응이 보고되지는 않았음
- 제출한 생물학적동등성시험에서 피타바스타틴 4mg과 에제티미브 10mg에 대하여 단일제 병용투여와 복합제간 생물학적동등성을 입증하고 피타바스타틴 2mg과 에제티미브 10mg 복합제에 대해서는 함량고저 비교용출로서 생물학적동등성을 갈음할 수 있음. 따라서 두 제제를 병용투여하던 환자에게 복합제로 대체 투여하는 용법용량에 대한 인정 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 단일제와의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제이더블유중외제약(주)	허가일	
제품명	리바로젯정2/10밀리그램 리바로젯정4/10밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v3.0, 2021.06.24.
주성분 및 함량	피타바스타틴칼슘수화물 4.409, 2.205mg (피타바스타틴칼슘으로서 2, 4mg) 에제티미브 10mg		
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		
·횡문근융해, 근병증 ·면역-매개 괴사성 근병증 ·간장애 ·혈소판감소증/혈소판 수 감소 ·간질성 폐질환	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부분서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·해당 없음	해당 없음	해당 없음
3. 중요한 부족정보		
·소아에서의 사용 ·고령자에서의 사용 ·임부 및 수유부에서의 사용 ·장기사용 ·간장애 환자 ·신장애 환자	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부분서

- * 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)