의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020-03-03</td><td>접수번호</td><td>‘제품명’ 항 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)종근당</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">1정당 주성분(mg) 함량</td></tr>
<tr><td>제품명
(접수번호)</td><td>아토르바스타틴칼슘
(아토르바스타틴으로서),
DMF 등록번호 :
20110414-132-H-124-08(2)</td><td>에제티미브,
DMF 등록번호 :
수5217-1-ND(3)</td></tr>
<tr><td>아토에지정40/10밀리그램
(20200040574)</td><td>40</td><td>10</td></tr>
<tr><td>아토에지정20/10밀리그램
(20200045265)</td><td>20</td><td>10</td></tr>
<tr><td>아토에지정10/10밀리그램
(20200046492)</td><td>10</td><td>10</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">‘제품명’ 항 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">‘제품명’ 항 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">원발성 고콜레스테롤혈증
원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)
동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다.
아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V 에 대해서는 연구되지 않았다.
고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한</td></tr>
</table>

		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('사용상의 주의사항' 중 '14. 기타, 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)'항 참조). 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 검사 시에는 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.
	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 10/10mg~10/40mg이다. 초회용량으로 1일 10/10mg 또는 10/20mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이(55% 이상) 요구되는 환자의 경우, 초회용량으로 1일 10/40mg이 권장된다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 2주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절한다. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg이다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2020-10-13
	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, 채주영 사무관, 이수정 과장
심사부서		순환신경계약품과 의약품안전평가과 약효동등성과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김송이 주무관, 정주연 연구관, 오호정 과장 정희금 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장 홍윤미 주무관, 김자영 연구관, 김호정 과장 (기시) 권혁진 심사관, 송영미 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 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V 에 대해서는 연구되지 않았다.

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('사용상의 주의사항' 중 '14. 전문가를 위한 정보, 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)'항 참조).

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 검사 시에는 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.

○ 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 10/10mg~40/10mg이다. 초회용량으로 1일 10/10mg 또는 20/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우, 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 2주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절한다.

○ 사용상의 주의사항

별도 첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 아토르바스타틴칼슘(등록번호 : 20110414-132-H-124-08(2)),

제조소 명칭 및 소재지 : Dr. Reddy's Laboratories Limited, Chemical Technical Operations-Unit-II Plot No. 1, 75A, 75B, 105, 110, 111 & 112 Sri Venkateswara Co-operative Industrial Estate Bollaram, Jinnaram Mandal, Sangareddy District, Telangana, 502325 INDIA

○ 주성분명 : 에제티미브(등록번호 : 수5217-1-ND(3))

제조소 명칭 및 소재지 : Ind-Swift Laboratories Limited, Village Bhagwanpur, Barwala Road, Derabassi, District S.A.S Nager (Mohali), Punjab, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 해당사항 없음

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** 위해성관리계획을 승인(허가총괄담당관-4460, 2020.10.13.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

○ **(기타)** 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청 일자	(40/10mg)2020.03.03. (20/10mg, 10/10mg) 2020.03.09.			GMP 적합판정서 제출	기 등록된 원료의약품 사용
보완 요청 일자		(40/10mg, 20/10mg 10/10mg) 2020.05.13.(1차) 2020.09.21.(2차)	(40/10mg, 20/10mg 10/10mg) 2020.05.13.(1차) 2020.09.21.(2차)		
보완 접수 일자		(40/10mg, 20/10mg 10/10mg) 2020.08.26.(1차) 2020.10.05.(2차)	(40/10mg, 20/10mg 10/10mg) 2020.08.26.(1차) 2020.10.05.(2차)		
최종 처리 일자	2020.10.13				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고						
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나									
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																					
제출자료	○	x	x	△	○	○	○	△	△	x	x	○	○	○	△	△	○	○	○	○	△	△	x	x	x	△	○	※	※	○	x	○	○	주2	주2						
제출여부	○	기 등록된 원료의약품 사용								○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	○									
면제사유																																								

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 아토르바스타틴과 에제티미브의 복합제로 약동학적 상호작용, 의약품동등성시험자료(비교용출시험자료 및 생물학적동등성시험자료) 및 원발성 고콜레스테롤혈증등에 대한 제3상 임상시험 등을 근거로 허가신청하였음
- 독성시험에 관한 자료 : 복합제 독성시험자료로 4주 및 13주 반복투여 독성시험자료를 제출하였으며, 아토르바스타틴/에제티미브 병용투여군을 각 단일제 단독투여군과 비교할 때, 새로운 독성은 나타나지 않았음
- 임상시험성적에 관한 자료
  - 아토르바스타틴과 에제티미브의 각 단일제 또는 병용 반복 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
  - 아토르바스타틴과 에제티미브의 의약품동등성시험자료 : 약효동등성과 검토(적합)
  - 원발성 이상지질혈증 환자를 대상으로 아토르바스타틴(10, 20, 40mg) 단일제 또는 아토르바스타틴(10, 20, 40mg)과 에제티미브를 8주간 1일 1회 병용투여한 결과, 아토르바스타틴(10-40mg) 단일제와 아토르바스타틴(10-40mg) 및 에제티미브를 병용투여한군에서 일차평가변수인 기저치 대비 8주후 LDL-C 수치 변화율(%)이 각각-51.89%(±2.21), -39.37%(±2.18)으로 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음($p<0.0001$).
    또한, 병용 투여시 아토르바스타틴 단독 투여시에 비하여 LDL-C, TC, TG, non-HDL-C, apo B 및 치료목표 도달율(4주, 8주)에서 개선을 보였음. PP 분석군에서도 유사한 경향을 보였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아토에지정
- 약리작용 기전 :
  - 아토르바스타틴 : 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.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아토에지정은 아토르바스타틴/에제티미브 복합제로, 그 약리기전은 각각의 구성성분에 따른다. 아토르바스타틴은 콜레스테롤 합성 과정 중 HMG-CoA 를 메발론산으로 전환시키는 과정에서 작용하는 효소인 HMG-CoA reductase를 억제시킴으로써 콜레스테롤 합성을 감소시키는 역할을 한다. 에제티미브는 소장에서 콜레스테롤의 흡수를 억제하여 혈중 콜레스테롤을 감소시켜 소장에서 간으로 콜레스테롤이 이동되는 것을 감소시킨다. 에제티미브는 간에서의 콜레스테롤 합성을 억제하거나 담즙 분비를 증가시키지는 않는다. 따라서, 아토르바스타틴과 서로 다른 기전으로 간에 저장된 콜레스테롤과 혈중 콜레스테롤을 감소시킬 수 있다.
- 이상지질혈증은 지단백의 대사 이상에 의해 발생하는 질환으로, 혈액 중 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방이 기준치보다 증가된 상태거나 HDL-콜레스테롤이 기준치보다 감소된 상태를 말한다. 이상지질혈증 자체로 특정 증상이 생기는 것은 아니나, 치료되지 않고 지속된다면 혈관 내벽에 콜레스테롤 등이 침착되고 염증 반응이 일어나게 되어 염증 부위에 플라크가 형성되어 결과적으로 혈관이 협착되는 죽상동맥경화증의 원인이 된다. 더불어 뇌에 혈액을 공급하는 경동맥이나 심장 근육에 혈액을 공급하는 관동

맥과 같이 혈관의 내경이 작은 혈관에서 죽상반이 커지게 되면, 혈관 협착이나 폐쇄의 위험성이 유의하게 증가하며, 혈관 협착이 발생하면 저산소증에 민감한 장기에서 허혈 증상이 먼저 발생하므로, 결국 죽상동맥경화증은 뇌경색증과 같은 허혈성 뇌혈관질환 및 협심증 또는 심근경색증과 같은 허혈성 심장질환을 일으키게 된다.

- 이러한 이상지질혈증의 치료와 관련하여, 미국의 NCEP ATP III guideline에서는 이상지질혈증에 1차적으로 LDL-C가 관리되어야 하며, 위험군의 분류에 따른 LDL-C 치료 목표에 초고위험군에서는 최대 LDL-C <70mg/dL로 관리되어야 한다고 설명하고 있다. 최근 미국심장학회와 심장협회에서 발표한 2013 ACC/AHA 이상지질혈증 가이드라인에서는, 성인의 죽상동맥경화성 심혈관질환(Atherosclerotic Carodiovascular Disease, ASCVD)의 위험도 감소를 위한 혈중 콜레스테롤 치료 가이드라인으로, LDL-C 치료 목표 수치에 대한 권고안 대신 Statin 치료에 대한 반응이나 순응도를 LDL-C 감소율로 확인하는 것을 권고 하고 있으며, LDL-C 감소폭을 최대 50%이상 감소시키는 것을 목표로 하고 있다. 결과적으로 이상지질혈증의 치료는 보다 강력하게 LDL-C를 감소시키는 방향으로 나아가고 있다.
- 대표적인 이상지질혈증 치료제로 사용되는 Atorvastatin은 콜레스테롤 합성의 속도조절 단계인 HMG-CoA를 메발론산(mevalonic acid)으로 전환시키는 과정에 작용하는 효소인 HMG-CoA Reductase를 억제 시킨다. 이로 인해, 간세포에서 콜레스테롤의 생산이 감소하여 세포 내의 콜레스테롤 양이 감소하고, 그 결과로 간세포 표면에 LDL 수용체의 발현이 증가하여 혈액 내 콜레스테롤을 많이 제거함으로써 혈청 콜레스테롤 농도를 감소시킨다. 또한 간에서 VLDL의 합성을 감소시키고 LDL 수용체를 통해 VLDL을 제거하기 때문에 중성지방의 농도를 감소시키는 효과도 있다. 또 다른 이상지질혈증 치료제인 Ezetimibe 는 소장 융모의 NPC1L1 단백에 작용하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제하여, 콜레스테롤을 조절하는 약제로 알려져 있다. 따라서, 서로 다른 작용기전을 가지고 있는 두 약제를 병용 처방 함으로써 상보적인 효과를 기대할 수 있다.
- Statin과 ezetimibe의 병용 투여 시 statin 단독투여 시 보다 20% 정도의 추가적인 LDL-C 저하효과를 나타내는 것으로 보고되었으며, 이는 statin을 4~8배 증량 시 얻을 수 있는 효과에 해당하여, Statin 고용량을 쓰지 않고, 병용요법 만으로도 강한 효과를 얻을 수 있는 것으로 판단되고 있다. 따라서, 강한 LDL-C 저하 효과가 필요한 환자나 Statin 제제에 의한 부작용으로 고용량을 투여하는 것이 어려운 경우에 특히 유용하다고 제시되어 있다.
- 실제로, Ezetimibe의 단일제 허가사항에서도 statin과의 병용 투여를 허가하고 있으며, FDA에서는 Liptruzet®이라는 Atorvastatin과 Ezetimibe의 복합제가 허가 되어 있다. Liptruzet®의 FDA 허가 자료를 살펴보면, 서로 다른 기전으로 인해 두 약제의 상호작용이 발현될 가능성 낮은 것으로 보고하고 있으며, Atorvastatin 단일 투여군 대비 Ezetimibe과의 병용 투여군의 비교에서 부작용 발현율에도 유의한 변화가 없음을 입증하여, 효과적인 이상지질혈증 치료제임을 설명하고 있다.
- 따라서 ㈜종근당에서는 서로 다른 기전으로 인해, 보다 효과적인 지질의 관리가 가능하며, 단일제 대비 우수한 지질 개선을 효과를 나타내는 것으로 보고된 Atorvastatin과 Ezetimibe의 복합제인 CKD-391을 개발 하고자 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

원발성 고콜레스테롤혈증

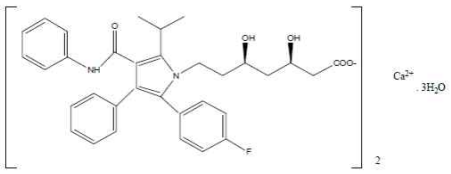
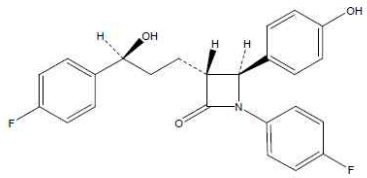
원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B) 및 트리글리세라이드(TG), non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을

증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

- 유사 복합제: 한국엠에스디(주), 아토젯정 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 밀리그램

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
아토르바스타틴칼슘삼수화물	Atorvastatin Calcium trihydrate	$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$ (MW 1209.42)	
에제티미브	Ezetimibe	$C_{24}H_{21}F_2NO_3$ (MW 409.42)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- Atorvastatin Calcium trihydrate (USP)
- Ezetimibe (별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험

□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP 블리스터 (Alu-Alu)	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 아토에지정40/10밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월
- 아토에지정20/10밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월
- 아토에지정10/10밀리그램 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
반복투여 독성시험	SD랫드	PO	4주	.대조군 .E 100 .A 100 .E/A 1/1, 15/15, 100/100	-
	SD랫드	PO	13주(QD) + 4주 회복기	.대조군 .E 30 .A 30 .E/A 1/1, 5/5, 30/30	○
E: Ezetimibe, A: Atorvastatin calcium trihydrate, E/A Ezetimibe/Atorvastatin					

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 복합제 독성시험자료로 4주 및 13주 반복투여 독성시험자료를 제출하였으며, 아토르바스타틴/에제티미브 병용투여군을 각 단일제 단독투여군과 비교할 때, 새로운 독성은 나타나지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

•2020.04.09. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림[(주)종근당, 아토에지정40/10mg외 2품목]
※ 순환계약품과-1123(2020.04.09.)

•2020.05.29. 허가 임상시험 평가보고[(주)종근당, 아토에지정40/10mg외 2품목]
※ 임상제도과-2740(2020.05.29.)

6.2. 임상시험자료집 개요

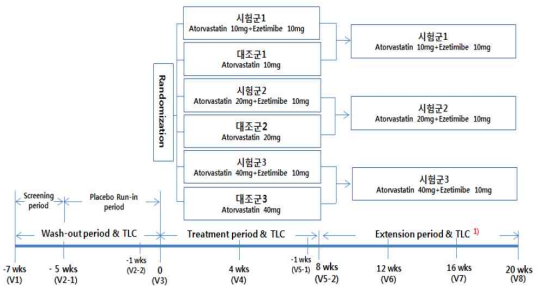
• 임상시험성적에 관한 자료 : 총 6건(제1상 5건, 제3상 1건)
- 제1상 5건(약동학적 상호작용 1건, 생물학적동등성시험 4건) 및 비교용출시험자료 2건
- 제3상 1건

6.3. 생물약제학시험

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자
(Enrolled/T
reated)</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1상</td><td colspan="5">[PI(DDI)][152DDI14016]
건강한 성인에서 Atorvastatin과 Ezetimibe 병용투약 시 약동학적 약물상호작용을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 다회투약, 3처치, 3기, 6순서, 교차 임상시험
· 무작위배정, 공개, 다회투약, 3-처치, 3기, 6순서 교차
· 각 기마다 1일 1회씩 복용 7일 투여, 휴약기 11일
-에제티미브 10mg
-아토르바스타틴칼슘 <u>40mg</u>
<table>
<tr><th>군</th><th>대상자수</th><th>1 기</th><th>휴약기</th><th>2 기</th><th>휴약기</th><th>3 기</th></tr>
<tr><td>1</td><td>6</td><td>A</td><td rowspan="6">11 일</td><td>B</td><td rowspan="6">11 일</td><td>A+B</td></tr>
<tr><td>2</td><td>6</td><td>B</td><td>A+B</td><td>A</td></tr>
<tr><td>3</td><td>6</td><td>A+B</td><td>A</td><td>B</td></tr>
<tr><td>4</td><td>6</td><td>A</td><td>A+B</td><td>B</td></tr>
<tr><td>5</td><td>6</td><td>B</td><td>A</td><td>A+B</td></tr>
<tr><td>6</td><td>6</td><td>A+B</td><td>B</td><td>A</td></tr>
</table>
A: Atorvastatin 40 mg 1 정, 1 일 1 회, 7 일간 반복투약
B: Ezetimibe 10 mg 1 정, 1 일 1 회, 7 일간 반복투약
A+B: Atorvastatin 40 mg 1 정 + Ezetimibe 10 mg 1 정, 1 일 1 회, 7 일간 반복투약
· 건강한 성인 대상자</td><td>[약동학]
· 일차 평가변수 :
atorvastatin, unconjugated ezetimibe AUC_{tau,ss}, C_{max,ss}
[약동학 평가결과]
Table 1. Comparison of Atorvasatatin PK Parameters from Treatment Groups
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">Parameters</th><th>GM</th><th></th><th>GMR
(90% CI) a)</th></tr>
<tr><th>A</th><th>A+B</th><th>(A+B)/A</th></tr>
<tr><td>Atorvastatin</td><td>$C_{max,ss}$ (ng/mL)</td><td>25.97</td><td>28.77</td><td>1.1087 (0.9799 ~ 1.2544)</td></tr>
<tr><td></td><td>$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)</td><td>84.84</td><td>94.73</td><td>1.1154 (1.0079 ~ 1.2344)</td></tr>
</table>
GM, geometric least squares mean; GMR, geometric least squares mean ratio; $C_{max,ss}$, the peak concentration at steady state; $AUC_{tau,ss}$, the area under the concentration-time curve within a dosing interval (tau) at steady state; CI, confidential interval
a) Assessment of the mean difference of '(A+B) minus A' based on log-transformed data (WinNonlin Ver. 6.3 (Pharsight, CA, USA))
Table 4. Comparison of Ezetimibe PK Parameters from Treatment Groups
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">Parameters</th><th>GM</th><th></th><th>GMR
(90% CI) a)</th></tr>
<tr><th>B</th><th>A+B</th><th>(A+B)/B</th></tr>
<tr><td>Unconjugated Ezetimibe</td><td>$C_{max,ss}$ (ng/mL)</td><td>5.60</td><td>9.82</td><td>1.7871 (1.5651 ~ 2.0406)</td></tr>
<tr><td></td><td>$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)</td><td>67.02</td><td>86.24</td><td>1.2979 (1.1888 ~ 1.4170)</td></tr>
</table>
GM, geometric least squares mean; GMR, geometric least squares mean ratio; $C_{max,ss}$, the peak concentration at steady state; $AUC_{tau,ss}$, the area under the concentration-time curve within a dosing interval (tau) at steady state; CI, confidential interval
a) Assessment of the mean difference of '(A+B) minus A' based on log-transformed data (WinNonlin Ver. 6.3 (Pharsight, CA, USA))</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">[P1(BE_4)][152BE17006]
건강한 성인을 대상으로 D086과 D337 병용투여와 CKD-391 단독투여시 약동학적 특성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 제 1상 임상시험</td><td>[약동학]
· 일차 평가변수 :
atorvastatin, unconjugated ezetimibe AUC_t, C_{max}
[약동학 평가결과]</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자 (Enrolled/T reated)</th><th>투여용량</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>· 무작위배정, 공개, 2-치료군, 2-순서군, 4기 교차시험
· 각 기마다 단회 공복 투여, 휴약기 7일
-대조군:이지트롤정+리피토정40mg 병용-시험군:
CKD-391(아토르바스타틴칼슘/에제티미브) 40/10mg
<table>
<tr><th>순서군</th><th>시험대상자 수</th><th>1 기</th><th>휴약기</th><th>2 기</th><th>휴약기</th><th>3 기</th><th>휴약기</th><th>4 기</th></tr>
<tr><td>A</td><td>22</td><td>R</td><td rowspan="2">7 일</td><td>T</td><td rowspan="2">7 일</td><td>R</td><td rowspan="2">7 일</td><td>T</td></tr>
<tr><td>B</td><td>22</td><td>T</td><td>R</td><td>T</td><td>R</td></tr>
</table>
- R (대조군): D086 1 정과 D337 1 정 병용투여
- T (시험군): CKD-391 1 정 단독 투여
· 건강한 성인 대상자</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>1) Atorvastatin
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Geometric least square mean</th><th rowspan="2">Ratio</th><th colspan="2">90% Confidence Interval</th></tr>
<tr><th></th><th>Reference</th><th>Test</th><th>Lower</th><th>Upper</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>25.23</td><td>30.61</td><td>1.2131</td><td>1.0813</td><td>1.3609</td></tr>
<tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>97.46</td><td>102.96</td><td>1.0565</td><td>1.0196</td><td>1.0947</td></tr>
</table>
3) Unconjugated ezetimibe
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Geometric least square mean</th><th rowspan="2">Ratio</th><th colspan="2">90% Confidence Interval</th></tr>
<tr><th></th><th>Reference</th><th>Test</th><th>Lower</th><th>Upper</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>8.74</td><td>8.7</td><td>0.9964</td><td>0.8975</td><td>1.1062</td></tr>
<tr><td>AUC_t (hr·ng/mL)</td><td>73.74</td><td>76.88</td><td>1.0425</td><td>0.9963</td><td>1.0909</td></tr>
</table></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>원발성 이상지질혈증 환자에서 Atorvastatin+Ezetimibe 병용요법과 Atorvastatin 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행, 요인설계, 제3상 임상시험

-이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 평행군
-원발성 이상지질혈증 환자
(LDL≤250, TG≤400)
아토르바스타틴 10, 20, 40mg
아토르바스타틴/에제티미브 10/10, 10/20, 10/40mg


1) 연장기: 치료기 완료 시점에 NCEP ATP III에 따른 LDL-C 목표를 달성한 대상자에 한하여 진행</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td><기저치 대비 임상약 투여 8주 후의 LDL-C 수치 변화율(FA set)>
<table>
<tr><th>Variable</th><th>Step</th><th>Arm</th><th>n</th><th>Adjusted mean % change from Baseline</th><th>Difference</th><th>P-Value[a]</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>371</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="8">LDL-C (mg/L)</td><td rowspan="2">1 (Pooled)</td><td>ATV (10-40) + EZE 10</td><td>185</td><td>-51.89</td><td>-12.52</td><td><.0001</td></tr>
<tr><td>ATV (10-40)</td><td>186</td><td>-39.37</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">2 (10mg)</td><td>ATV 10 + EZE 10</td><td>60</td><td>-46.99</td><td>-14.29</td><td><.0001</td></tr>
<tr><td>ATV 10</td><td>62</td><td>-32.70</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">3 (20mg)</td><td>ATV 20 + EZE 10</td><td>65</td><td>-56.39</td><td>-11.78</td><td><.0001</td></tr>
<tr><td>ATV 20</td><td>65</td><td>-44.61</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">4 (40mg)</td><td>ATV 40 + EZE 10</td><td>60</td><td>-49.39</td><td>-11.07</td><td><.0001</td></tr>
<tr><td>ATV 40</td><td>59</td><td>-38.33</td><td></td><td></td></tr>
</table>
a: 투여 군간 LDL-C 변화율을 비교하기 위한 ANCOVA 결과(NCEP ATP III 위험도, 기저치 보정)</td>
</tr>
</table>

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 핵심임상시험 1건 제출

  -원발성 이상지질혈증 환자에서 Atorvastatin+Ezetimibe 병용요법과 Atorvastatin 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가 하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 평행, 요인설계, 제 3 상 임상시험

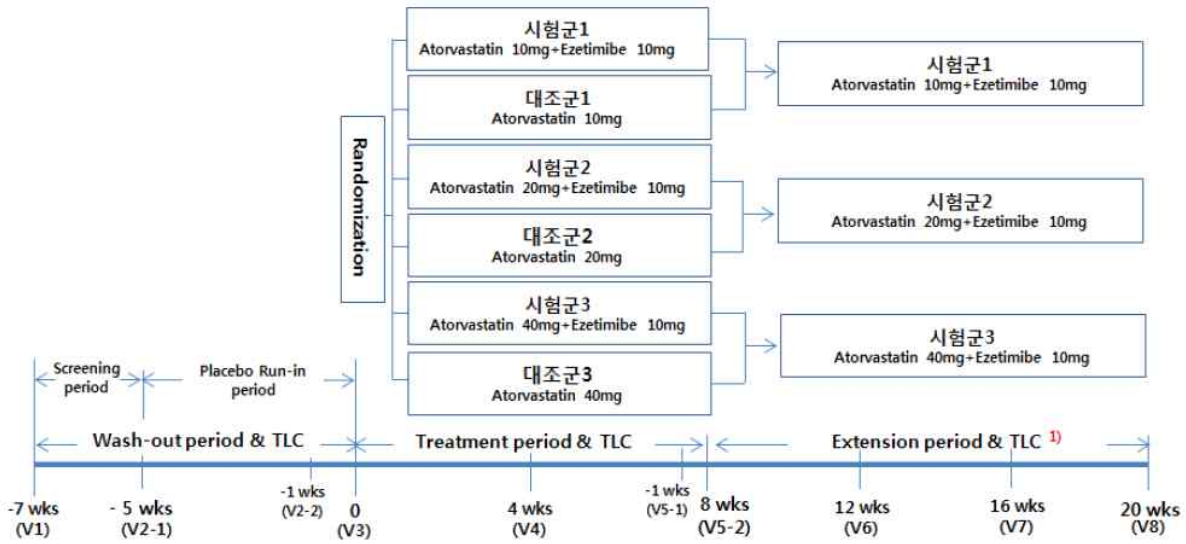
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[152PDL14025] 원발성 이상지질혈증 환자에서 Atorvastatin+Ezetimibe 병용요법과 Atorvastatin 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가 하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 평행, 요인설계, 제 3 상 임상시험

- 시험목적 : 원발성 이상지질혈증 환자에서 아토르바스타틴+에제티미브 병용투여군과 아토르바스타틴 단독투여군의 유효성과 안전성을 비교 평가하고자 함
  - 1차 목적 : 임상시험용의약품 투여 후 기저치 대비 8주 시점에서의 LDL-C 수치 변화율(%)
  - 2차 목적 :
    1) 임상시험용의약품 투여 전후 Lipid parameters, hs CRP 의 수치 변화율(%)
    2) 임상시험용의약품 투여 후 NCEP ATP Ⅲ 에 따른 LDL-C 목표 도달 비율(%)
    3) 신체검사 , Vital Sign, 실험실 검사 , 이상반응 평가 등을 통한 안전성 평가
- 임상시험용의약품 :

임상시험용의약품				
구분	Atorvastatin 10mg	Atorvastatin 20mg	Atorvastatin 40mg	Ezetimibe 10mg
제품명	리피토정 10mg	리피토정 20mg	리피토정 40mg	이지트롤정 10mg
성분명	Atorvastatin calcium			Ezetimibe
제조사	한국화이자제약			한국엠에스디

- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 평행, 요인설계, 3 상 임상시험



1) 연장기: 치료기 완료 시점에 NCEP ATP III에 따른 LDL-C 목표를 달성한 대상자에 한하여 진행

• 대상자 수 :
- 목표 대상자 수 : 342명(각 군당 57명)
- 등록/완료 대상자 수 : 385명/366명
- (치료기) 분석군
1) Safety set: 377 명
2) Full Analysis Set: 371 명(유효성 평가 미시행 6명 제외)

• 주요 선정 기준 :
- 만 19 세 이상 성인
- 스크리닝 시 측정한 LDL-C 수치가 250 mg/dL 이하, TG 400 mg/dL 이하인 원발성 이상지질혈증 환자. 처음으로 이상지질혈증을 진단받은 환자인 경우에는 NCEP ATPIII (2002)의 항이상지질혈증약 복용이 필요한 것으로 고려되는 기준을 만족해야 함

[항이상지질혈증약 복용기준 NCEP ATP III(2002)]

위험도 분류		10 년 위험도	항이상지질혈증약 복용 필요 고려 기준(LDL-C)
High	CHD or CHD risk equivalents	>20%	≥ 100mg/dL
Moderately high	2+ risk factors	10-20%	≥ 130mg/dL
Moderate		<10%	≥ 160mg/dL
Lower	0~1 risk factor	-	

- Run-in period(-1주)에 측정한 LDL-C 결과가 NCEP ATP III(2002) 의 항이상지질혈증약 복용이 필요한 것으로 고려되는 기준을 만족하면서 LDL-C 250 mg/dL 이하, TG 400 mg/dL 이하인 환자
- Run-in period 의 순응도가 70% 이상인 환자

• 평가변수 :
- 1차 유효성 평가변수 : 기저치(-1주) 대비 8주 시점에서의 LDL-C 수치 변화율(%)
- 2차 유효성 평가변수 :
1) 기저치(-1주) 대비 4주 (VISIT 4), 8 주 (VISIT 5)시점에서의 Lipid parameters, hs-CRP 의 수치 변화율(%)
: Low Density Lipid Choesterol(LDL-C), Total Cholesterol(TC), Triglycerides(TG), High Density Lipid Choesterol(HDL-C), Non HDL-C, LDL-C/HDL-C ratio, TC/HDL-C ratio, Non HDL-C/HDL-C ratio, Apolipoprotein B(Apo B), Apolipoprotein AI (Apo AI), Apo B/ Apo AI ratio, hs-CRP
2) 8주 시점에서의 NCEP ATP III(2002)에 따른 LDL-C 목표 도달율
- 기타 유효성 평가변수 : 연장기에서 투여 약물이 전환된 대상자의 치료기 완료 시점과 연장기 완료 시점 대비 Lipid parameters 의 수치 변화율
- 기타 안전성 평가변수 :
1) 이상반응, 신체검사, Vital sign, 실험실 검사, 이상반응 등
2) AST 또는 ALT 가 2 회 연속 ≥ 3xULN 인 대상자의 비율
3) 특정한 병인 없이 근육증상을 동반한, CPK ≥ 10xULN 이 2 회 연속인 대상자의 비율

• 일차 유효성 평가결과 : 네 가지 가설검정 모두에서 아토르바스타틴, 에제티미브 병용요법 이 아토르바스타틴 단독요법에 비해 기저치(-1주) 대비 8 주 (Visit5) 후의 LDL-C 수치를 유의하게 감소시켜 치료 효과가 우월함을 입증하였음

1) 아토르바스타틴 통합용량(10-40mg) 단독투여군 대비 아토르바스타틴 통합용량(10-40mg), 에제티미브 10mg 병용투여군에 대한 우월성 평가

- 첫 번째 가설검정으로 아토르바스타틴 통합용량(10-40mg)에 대한 시험군의 우월성을 입증하기 위하여 아토르바스타틴 통합용량(10-40mg), 에제티미브 10mg 병용투여 군과 아토르바스타틴 통합용량(10-40mg) 단

독투여군의 기저치(-1주) 대비 8주 시점에서의 LDL-C 수치의 변화율을 확인한 결과, 아토르바스타틴 통합용량(10-40mg), 에제티미브 10mg 병용투여군에서는 LDL-C 수치를 51.89%(±2.21), 아토르바스타틴 통합용량(10-40mg) 단독투여군에서는 39.37%(±2.18) 감소시켰음. 투여군 간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 확인되어(군간 차이: -12.52%, p-value<0.0001), 아토르바스타틴 통합용량(10-40mg) 단독투여군 대비 아토르바스타틴 통합용량(10-40mg), 에제티미브 10mg 병용투여군에 대한 우월성을 입증하였음.

2) 아토르바스타틴 10mg 단독투여군 대비 아토르바스타틴 10mg, 에제티미브 10mg 병용투여군에 대한 우월성 평가

- 두 번째 가설검정으로 아토르바스타틴 10mg, 에제티미브 10mg 병용투여군과 아토르바스타틴 10mg 단독투여군의 기저치(-1주) 대비 8주 시점에서의 LDL-C 수치 변화율을 확인한 결과, 아토르바스타틴 10mg, 에제티미브 10mg 병용투여군에서 46.99%(±3.61)를 감소시켜, 32.70%(±3.45)를 감소시킨 아토르바스타틴 10mg 단독투여군과 비교하여 통계적으로 유의하게 LDL-C 수치를 감소시킴을 확인하였음(군간 차이: -14.29%, p-value<0.0001).

3) 아토르바스타틴 20mg 단독투여군 대비 아토르바스타틴 20mg, 에제티미브 10mg 병용투여군에 대한 우월성 평가

- 세 번째 가설검정에서 아토르바스타틴 20mg, 에제티미브 10mg 병용투여군과 아토르바스타틴20mg 단독투여군에서 기저치(-1주) 대비 8주 시점에서 LDL-C 수치를 각각 56.39%(±3.14), 44.61%(±3.30) 감소시켜, 통계적으로 유의한 차이가 있음을 확인하였음(군간 차이: -11.78%, p-value<0.0001).

4) 아토르바스타틴 40mg 단독투여군 대비 아토르바스타틴 40mg, 에제티미브 10mg 병용투여군에 대한 우월성 평가

- 네 번째 가설검정에서도 아토르바스타틴 40mg, Ezetimibe 10mg 병용 투여군에서 기저치(-1주) 대비 8주 시점에서의 LDL-C 수치 변화율은 49.39%(±3.08)로, Atorvastatin 40mg 단독 투여군 38.33%(±3.24) 보다 크게 감소하였으며, 통계적으로도 유의한 차이를 보였다(군간 차이: -11.07%, p-value<0.0001).

- 전체이상반응:

- (치료기) 전체이상반응은 안전성 분석군 377명 중 49명(13.00%)에서 58건이 발생하였으며 투여군간 발현율의 차이는 없었음(p=0.3425). 가장 많이 발생한 이상반응은 고혈압 1.33% (5/377명, 5건), 기침 1.06%(4/377명, 4건), 어지러움, 두통, 비인두염 각 0.80%(3/377명, 3건)등의 순으로 보고되었음.
- (연장기) 총 310명 중 47명(15.16%)에서 75건의 이상반응이 발현하였으며, 투여군간 발현율의 차이는 없었음(p=0.4507). 가장 많이 발생한 이상반응은 비인두염, 고혈압 1.61%(5/310명, 5건), 어지러움, 당뇨병 각 1.29%(4/310명, 4건), 두통, 실신, AST 증가, ALT 증가 각 0.65%(2/310명, 2건) 등의 순으로 보고되었음.

<Table 42> 이상반응 발현현황(치료기)

Variable	All Subjects (n=377)			ATV 10 + EZE 10 (n=63)			ATV 10 (n=62)			ATV 20 + EZE 10 (n=66)			ATV 20 (n=65)			ATV 40 + EZE 10 (n=62)			ATV 40 (n=59)			P-Value[a]
	n	%	건	n	%	건	n	%	건	n	%	건	n	%	건	n	%	건	n	%	건	
전체 이상반응(AE)	49	13.00	58	7	11.11	8	4	6.45	7	11	16.67	12	8	12.31	10	12	19.35	13	7	11.86	8	0.3425
이상약물반응(ADR)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
중대한 이상반응(SAE)	1	0.27	1	1	1.59	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6525
중대한 이상약물반응(SADR)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a: 투여군간 이상반응 발현율을 비교하기 위한 Chi-square test 또는 Fisher's exact test 결과

<Table 43> 이상반응 발현현황(연장기)

Variable	All Subjects (n=310)			ATV 10 + EZE 10 (n=56)			ATV 10 + EZE 10 (switch) (n=47)			ATV 20 + EZE 10 (n=58)			ATV 20 + EZE 10 (switch) (n=49)			ATV 40 + EZE 10 (n=55)			ATV 40 + EZE 10 (switch) (n=45)			P-Value[a]
	n	%	건	n	%	건	n	%	건	n	%	건	n	%	건	n	%	건	n	%	건	
전체 이상반응(AE)	47	15.16	75	9	16.07	15	6	12.77	10	9	15.52	14	8	16.33	11	12	21.82	21	3	6.67	4	0.4507
이상약물반응(ADR)	1	0.32	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2.04	2	-	-	-	-		-	0.4548
중대한 이상반응(SAE)	3	0.97	3	-	-	-	1	2.13	1	-	-	-	1	2.04	1	-	-	-	1	2.22	1	0.4631
중대한 이상약물반응(SADR)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a: 투여군간 이상반응 발현율을 비교하기 위한 Chi-square test 또는 Fisher's exact test 결과

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- [152PDL14025] 원발성 이상지질혈증 환자를 대상으로 8주의 치료기, 12주의 장기연장기를 가지는 임상시험결과
  - 아토르바스타틴(10, 20, 40mg) 단일제 또는 아토르바스타틴(10, 20, 40mg)과 에제티미브를 8주간 1일 1회 병용투여한 결과,
    아토르바스타틴(10-40mg) 단일제 투여군과 아토르바스타틴(10-40mg) 및 에제티미브를 병용투여한 군에서 일차평가변수인 기저치 대비 8주후 LDL-C 수치 변화율(%)이 각각-51.89%(±2.21), -39.37%(±2.18)으로 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(p<0.0001).
    또한, 병용 투여시 아토르바스타틴 단독 투여시에 비하여 LDL-C, TC, TG, non-HDL-C, apo B 및 치료목표 도달율(4주, 8주)에서 개선을 보였음.
    각 PP 분석군에서도 유사한 경향을 보였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: LIPTRUZET™, 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 Merck, 2013.5. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	국내 기허가된 복합제	신청품목
제품명	**아토젯정** **10/10, 10/20, 10/40, 10/80mg**	**아토에지정** **10/10, 20/10, 40/10밀리그램**
주성분	아토르바스타틴칼슘삼수화물 (아토르바스타틴 10, 20, 40, 80mg) 에제티미브 10mg	아토르바스타틴칼슘삼수화물 (아토르바스타틴 10, 20, 40mg) 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 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다. 아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V 에 대해서는 연구되지 않았다. 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다. 아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V 에 대해서는 연구되지 않았다. 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('사용상의 주의사항' 중 '14. 기타, 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)'항 참조). 이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인

구분	국내 기허가된 복합제	신청품목
제품명	아토젯정 10/10, 10/20, 10/40, 10/80mg	아토에지정 10/10, 20/10, 40/10밀리그램
	은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다('사용상의 주의사항' 중 '14. 기타, 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)'항 참조). 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.	(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.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)종근당	허가일	2020.10.13
제품명	아토에지정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v2.0(2020.06.19.)
주성분 및 함량	1정 중 아토르바스타틴칼슘(아토르바스타틴으로서 10, 20, 40mg) 에제티미브 10mg		
효능·효과	원발성 고콜레스테롤혈증 (이하 생략)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
·근골격계 장애 ·간장애	일반적인 의약품 감시활동 시판후 사용성적조사(PMS)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·신장애	일반적인 의약품 감시활동 시판후 사용성적조사(PMS)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
·고령자에 대한 투여 ·장기투여	일반적인 의약품 감시활동 시판후 사용성적조사(PMS)	첨부문서
·임부 및 수유부에 대한 투여 ·소아에 대한 투여	일반적인 의약품 감시활동	

* 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)