

# 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022-09-02	접수번호	20220170049
신청구분	자료제출의약품(3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감)		
신청인 (회사명)	애드파마주식회사		
제품명	애드로제정10/2.5밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	1) 주성분 : 로수바스타틴칼슘(DMF 등록번호 : 20180605-209-J-134) 2) 주성분 : 에제티미브(DMF 등록번호 : 수173-31-ND)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정(166.5밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘(로수바스타틴(으)로서 2.5 밀리그램) 2.5밀리그램 에제티미브(미분화) 10.0밀리그램		
신청 사항	효능효과	<p>원발성 고콜레스테롤혈증</p> <p>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>	
	용법용량	<p>이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.</p> <p>이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다.</p> <p>이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.</p> <p>원발성 고콜레스테롤혈증</p> <p>이 약의 용량범위는 1일 10/2.5mg~10/20mg이다. 초회용량으로 1일 10/2.5mg 또는 10/5mg이 권장된다.</p> <p>LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다.</p> <p>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.</p> <p>에제티미브와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복</p>	

		용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.	
최종 허가 사항	허가일자	2022-12-21	
	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	이지영 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장
심사부서	순환신경계약품과 제품화지원팀 약효동등성과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 강선경 심사원, 승호선 연구관, 오호정 과장 (임상통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장 (동등성) 김숙진 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장 (기시) 홍윤미 주무관, 강나루 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서	해당 없음	GMP 담당자	해당 없음

\* 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.

### ○ 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)
- 6) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상 반응

1) 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg

이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 226명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 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 투약받았다.

이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TEAEs)은 대장용종과 COVID-19이 각 3.51%(2명/57명)로 가장 높았으며, 그 외 모든 이상반응은 1.75%(1명/57명)로 총 9명의 환자에서 12건이 관찰되었다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADRs)은 변비, 장 계실, 소화 불량, CPK 상승이 보고되었으며 모두 1.75%(1명/57명)으로 총 4명의 환자에서 4건이 관찰되었다.

[표 1] 8주간의 치료기간동안 이 약(E10/R2.5)에서 1건 이상 보고된 이상반응(TEAEs\*)

이상반응	E10/R2.5	R2.5	E10	R5	Total
	(N=57)	(N=56)	(N=57)	(N=56)	(N=226)
	N(%)				
위장관 장애					
변비	1(1.75%)	1(1.79%)	0(0.00%)	1(1.79%)	3(1.33%)
대장 용종	2(3.51%)	0(0.00%)	1(1.75%)	0(0.00%)	3(1.33%)
장 계실	1(1.75%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.44%)
소화 불량	1(1.75%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.44%)

감염 및 기생충 감염					
COVID-19	2(3.51%)	1(1.79%)	3(5.26%)	0(0.00%)	6(2.65%)
근골격계 및 결합조직					
관절통	1(1.75%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.44%)
손상, 중독 및 시술					
합병증					
타박상	1(1.75%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.44%)
검사					
CPK 상승	1(1.75%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(1.79%)	2(0.88%)
혈관 장애					
혈중	1(1.75%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.44%)
혈액 및 림프계 장애					
철 결핍성 빈혈	1(1.75%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.44%)
Treatment : R=Rosuvastatin, E=Ezetimibe					
*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events					

2) 이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤 환자 377명을 대상으로 한 로수바스타틴 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 8주간의 치료기와 12주간의 연장기로 구성되어 있으며, 12주의 연장기 투여는 8주간의 치료기를 완료하고 LDL-C 수치가 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 295명을 대상으로 실시되었다.

(1) 8주간의 치료기 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(3.2%), 소화불량(1.6%), ALT 상승(1.3%), 부종(1.1%), 근육통(1.1%) 이었다. 이 약과 관련된 이상반응은 ALT 상승 4건, CPK 상승 2건, AST 상승 2건, 두통 2건, 급성 신우신염 1건, 입마름 1건, 간효소 상승 1건, 간기능 검사 이상 1건, 혈중 젖산 탈수소 효소 증가 1건, 부종 1건, 소양증 1건이었으며, 모두 경증 또는 중등증으로 나타났다.

[표 2] 8주 치료기간동안 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

신체기관별 이상반응	로수바스타틴 투여군 (N=187)			이 약 투여군 (N=190)			전체 투여군 (N=377) N(%)
	5mg (N=62) N	10mg (N=62) N	20mg (N=63) N	10/5mg (N=63) N	10/10m g (N=64) N	10/20m g (N=63) N	
감염 및 침습							
비인두염	2	0	1	4	1	4	12(3.2%)
위장관계							
소화불량	0	1	1	1	2	1	6(1.6%)

검사							
ALT 상승	0	1	0	0	1	3	5(1.3%)
일반적 장애와 투여부위 상태							
부종	1	1	0	0	0	2	4(1.1%)
근골격계 및 결합조직							
근육통	1	0	1	0	2	0	4(1.1%)

(2) 12주간의 연장기간 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(3.73%), ALT 상승(3.05%), AST 상승(3.05%), 소화불량(1.36%), 상기도 감염(1.36%), 혈당 상승(1.36%), 혈중 젖산 탈수소 효소 증가(1.36%), 혈중 CPK 상승(1.02%), 간효소 상승(1.02%), 가슴 불편함(1.02%), 소양증(1.02%)였으며, 이 외에는 모두 이상반응 발생률이 1% 미만이었다. 8주간 로수바스타틴 대조 임상시험과 마찬가지로 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다.

(3) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 6건의 에제티미브/로수바스타틴 복합제의 시판 후 조사가 총 10,317명을 대상으로 실시되었다. 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 각 시판 후 조사별로 각각 11.11%(71/639명, 101건), 11.61%(529/4556, 790건), 15.85%(100/631명, 156건), 11.73%(306/2,608명, 412건), 6.76%(85/1,258명, 117건), 6.88%(43/625명, 59건)으로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응이 아래 표와 같이 보고되었다.

기관계명	중대한 약물이상반응	예상하지 못한 약물이상반응
전신 장애 및 투여 부위 병태	홍통(1명)	안면 부종(3명), 이상한 느낌(2명), 약물 불내성(1명)
위장관 장애	대장 용종(1명)	과민성 장 증후군(2명), 대장 용종(1명), 식도염(1명)
신경계 장애	어지러움(1명)	기면(1명), 신경변성 장애(1명), 체위성 어지러움(1명), 편두통(1명)
대사 및 영양 장애	당뇨병(1명)	당부하 장애(1명)
정신 장애	우울증(1명)	
감염 및 기생충 감염		기관지염(5명), 비염(2명), 방광염(2명), 손발톱 피부사상균증(1명), 연조직염(1명)
간담도 장애		간 지방증(3명), 간의 장애(2명), 간 독성(1명), 급성 간염(1명), 독성 간염(1명)

기관계명	중대한 약물이상반응	예상하지 못한 약물이상반응
임상 검사		감마-글로타밀 전이 효소 증가(2명), 혈액 콜레스테롤 증가(2명), 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가(1명), 심박수 불규칙(1명)
근골격 및 결합 조직 장애		골관절염(1명), 골다공증(1명), 근골격 경직(1명), 근골격 불편감(1명), 근육 쇠약(1명)
피부 및 피하 조직 장애		식은땀(1명), 피부염(1명), 피부 작열감(1명), 피부 장애(1명), 탈모증(1명)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		구인두 통증(2명), 코가 막힘(1명), 호흡 장애(1명)
생식계 및 유방 장애		골반 통증(1명), 유방 낭종(1명)
눈 장애		눈꺼풀 처짐(1명), 당뇨병 망막 병증(1명)
귀 및 미로 장애		귀 불편감(1명)
신장 및 요로 장애		신 기능 장애(1명)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)		양성 식도 신생물(1명)

\* 위 표에 기재된 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응의 발현명수는 개별 시판 후 조사 결과를 취합한 것임

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.)

[표 3] 로수바스타틴 투여 시 발생한 이상반응



발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민반응
내분비계	당뇨1)		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(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 횡문근융해증 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 투여 받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제 수치가 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(빈도 불명)
- 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)(빈도 불명)
- 근골격계 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 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

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다(예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동). 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~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 상관없이 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 이 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, 간기능검사이상이 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 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 [표 4]에 나타내었다.

[표 4\*]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 5]에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.		

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다([표 5] 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 5]에 나타내었다.

[표 5\*] 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				
흉통	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 4 개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.				
**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량				

### 3) 페노피브레이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 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)와 이 약과 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생율은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 이 약과 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)이었다(6. 상호작용 참조). 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 이 약 단독투여군(n=1691), 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 이 약과 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

- 이 약 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
- 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
- 이 약과 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(5. 일반적 주의), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 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. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT상승 및 AST상승이 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 나타났다. 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, 혈중 크레아틴포스포키나제(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 총콜레스

테롤, 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 위해성은 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 중중이고 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, 면역매개성과 사성근병증이 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, 피브린산 유도체(젬피프로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여 받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다.

젬피프로질은 스타틴계 약물과 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 로수바스타틴과 젬피프로질의 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, 신장애, 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 피브릭산 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 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다.

로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용한 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 투여시 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 아미노전이



효소 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(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, 중성지방 수치 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 측정해야 하고 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 실시해야 하며 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. 상호작용 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 상호 작용을 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).

[표 6] 다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
소포스부비르 400mg/벨파타스비르 100mg/ 복실라프레비르 100mg +복실라프레비르 100mg 1일 1회, 15일간	10mg, 단회투여	7.4 배 증가
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1 배 증가
다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2 배 증가
레고라페닙 160mg 1일 1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8 배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1 배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7 배 증가
움비타스비르 25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회/ 다사부비르 400mg 1일 2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6 배 증가
테리플루노마이드	-	2.51 배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일 1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3 배 증가
글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일 1회, 7일간	5mg 1일 1회, 7일간	2.2 배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1 배 증가
카프마티닙 400 mg 1일 2회	10 mg, 단회 투여	2.08 배 증가
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24 시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2 배 증가
포스타마티닙 100 mg 1일 2회	20 mg, 단회 투여	1.96 배 증가
페북소스타트 120 mg 1일 1회	10 mg, 단회 투여	1.9 배 증가
젬피프로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9 배 증가

엘트롬보팍 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6 배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1 일 2 회, 7 일간	10 mg 1 일 1 회, 7 일간	1.5 배 증가
티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1 일 2 회, 11 일간	10 mg, 단회 투여	1.4 배 증가
드로네다론 400 mg 1 일 2 회	10 mg	1.4 배 증가
이트라코나졸 200 mg 1 일 1 회, 5 일간	10 mg, 단회 투여	1.4 배 증가
	80 mg, 단회 투여	1.3 배 증가
에제티미브 10 mg 1 일 1 회, 14 일간	10 mg, 1 일 1 회, 14 일간	1.2 배 증가
에리스로마이신 500 mg 1 일 4 회, 7 일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1 일 3 회, 14 일간	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 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

(3) 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피프로질, 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 oestradiol와 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, 임상시험시 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) 겐피프로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겐피프로질 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. 약동

학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5 배 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 m<sup>2</sup>) 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, 프로트롬빈시간(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 프로트롬빈 시간에는 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 투여시 사람에 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 사람에 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 환

원효소 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.

## 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 횡문근융해 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  $\leq 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )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.

### 14. 전문가를 위한 정보

#### 1) 약리작용

- 로수바스타틴 : HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다.

- 에제티미브 : 소장 용모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제한다.

#### 2) 약동학적 정보

- 로수바스타틴: 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에

서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax중양값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

3) 임상시험 정보

원발성 고콜레스테롤혈증 환자 225명을 대상으로 8주 동안 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg) 투여군(N=57), 로수바스타틴 2.5mg 투여군(N=56), 에제티미브 10mg 투여군(N=57), 로수바스타틴 5mg 투여군(N=55, 참고 대조군)의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험이 수행되었다.

일차 유효성 평가에서 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg) 투여군은 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)이 로수바스타틴 2.5mg 및 에제티미브 10mg 투여군 대비 각각 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 로수바스타틴 2.5mg 투여군에서 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(%)은 에제티미브 10mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다.

[표 7] 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율 (%)에 대한 MMRM 분석 결과

	이 약 투여군 (n=57)	로수바스타틴 2.5mg 투여군 (n=56)	에제티미브 10mg 투여군 (n=57)
변화율(LS mean±SE)		-35.57±2.30	-15.01±2.23
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference ± SE) [95% 신뢰구간]		-20.56±2.73 [-25.98, -15.14]	
p-value		<0.0001	
변화율(LS mean±SE)	-50.70±1.80	-36.85±1.81	
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference ± SE) [95% 신뢰구간]	-13.85±2.18 [-18.17, -9.53]		
p-value	<0.0001		
변화율(LS mean±SE)	-49.94±2.33		-15.56±2.28
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference ± SE) [95% 신뢰구간]	-34.37±2.74 [-39.80, -28.95]		
p-value	<0.0001		

4) 독성시험정보

각 단일제에 대한 비임상정보는 다음과 같다.

○ 로수바스타틴

일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에게 대한 특별한 위험은 없다. 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.

○ 에제티미브

1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.

2) 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 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<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

1) 주성분 : 로수바스타틴칼슘

- 제조소 : (주)유한화학

- 소재지 : 경기도 안산시 단원구 지원로 45 시화공단 5바 402호

- DMF 등록번호 : 20180605-209-J-134

2) 주성분 : 에제티미브

- 제조소 : MSN Laboratories Private Limited

- 소재지 : Sy. No. 317, 320, 321, 322,323, 604 & 605, Rudraram(Village), Patancheru(Mandal), Sangareddy District, Pin code: 502 329, Telangana, India
- DMF 등록번호 : 수173-31-ND

**1.4 허가조건 (해당하는 경우)**

- (재심사) 6년 잔여
  - \* 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목
- (위해성 관리계획) v2.0

**1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)**

- 해당 없음

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)**

- 해당 없음

**1.7 사전검토 (해당하는 경우)**

- 해당 없음

**1.8 검토이력**

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료 (임상통계 관련 자료)	위해성관리계획 관련 자료	의약품동등성시험 관련 자료
신청일자	2022-09-02	2022-09-14	2022-09-06 (2022-09-15)	2022-09-05	2022-09-14
보완요청	2022-11-10	-	2022-11-03	2022-11-04	-

일자			(2022-10-28)		
보완접수 일자	2022-11-24	-	2022-11-24	2022-11-24	-
최종처리 일자	2022-12-21	2022-11-02	2022-12-12 (2022-11-29)	2022-12-14	2022-11-01

[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]

구분 \ 제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																				비고																
	1	2								3				4				5				6		7	8												
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가		나	다			라	가	나									
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(1)	(2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나							
3. 새로운조성	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	*	×	×	*	*	△	○	*	*	-	○	×	○	○	주3, 4	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	-	○	×	×	○
면제사유	5. 동 규정 제28조제4항에 따라 효력 시험자료 면제 7. 외국허가현황 없음																																				

○ 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]

- 신청 품목은 국내 기허가 된 로수바스타틴/에제티미브 복합제(10/5, 10/10, 10/20mg)를 근거로 로수바스타틴 2.5mg이 함유된 저함량 복합제를 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
  - \* (대조약) 에제티미브 10mg : 이지트롤정10mg, 한국오가논(주) / 로수바스타틴 2.5mg : 자사 시험약(AD-220A)
  - 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 AD-220(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 AD-220B(에제티미브 10mg) 또는 AD-220A(로수바스타틴 2.5mg) 대비 우월성을 입증하였음(FAS 분석군)(군간 차이는 각 -34.37%[95% CI -39.80, -28.95],  $p < 0.0001$  / -13.85%[95% CI -18.17, -9.53],  $p < 0.0001$ ). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음.
  - AD-220A(로수바스타틴 2.5mg)도 일차 평가변수에 대해 대조군(에제티미브 10mg) 대비 우월성을 입증하였음(FAS 분석군)(군간 차이는 -20.56%[95% CI -25.98, -15.14],  $p < 0.0001$ ). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음.
  - AD-220(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 AD-220A(로수바스타틴 2.5mg) 투여군 대비 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, TG, non-HDL-C, Apo-B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C 치료목표 도달률에 통계적으로 유의하였음. 또한, AD-220B(에제티미브 10mg) 투여군 대비 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, non-HDL-C, Apo-B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C 치료목표 도달률과 TG(4주), Apo-AI(8주)에 통계적으로 유의하였음.
  - TEAE 발현율은 14.60%(33/226명, 40건)이었으며, 모두 경증 또는 중등증이었으며, 중대한 이상사례는 3명에서 4건이 보고되었으나, 시험약과의 관련성은 없었음. 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)과 관련된 약물 이상반응은 CPK 증가가 보고되었으나, 치료군간 임상적으로 유의할 만한 차이는 관찰되지 않았음

## [약어 및 정의]

- ADR: Adverse Drug Reaction
- Apo A: Apolipoprotein A
- Apo B: Apolipoprotein B
- AUCt: Area Under the Concentration-time curve
- AUCinf: Area Under the plasma drug Concentration-time curve from time - to infinity
- Cmax: Maximum concentration of drug in plasma
- CPK: Creatine Phosphokinase
- FAS: Full Analysis Set
- HDL-C: High Density Lipoprotein-Cholesterol
- HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A



- LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterol
- LS Mean: Least Square Mean
- MMRM: Mixed Model Repeated Measures
- PPS: Per Protocol Set
- PTAE: Pre-Treatment Adverse Event
- SADR: Serious Adverse Drug Reaction
- SAE: Serious Adverse Events
- TC: Total Cholesterol
- TEAE: Treatment Emergent Adverse Event
- TG: Triglyceride
- TLC: Therapeutic Lifestyle Changes
- Tmax: Time to maximum plasma concentration
- t1/2: Terminal elimination half-life

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 애드로제정10/2.5밀리그램
- 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 용모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제한다.
- 신청 효능효과 및 용법용량:

<b>주성분</b>	에제티미브 10mg/ 로수바스타틴칼슘 2.6mg(로수바스타틴으로서 2.5mg)
<b>효능효과</b>	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.
<b>용법용량</b>	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.

<p>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.</p> <p>에제티미브와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p>
---

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 이상지질혈증이란 콜레스테롤과 중성지방 등의 지질의 상승만이 아니라 고밀도지단백 콜레스테롤이 감소한 상태를 포함한다고 정의한다. 보건복지부에서 발표한 2016년 국민건강영양조사에 따르면, 우리나라 30세 이상의 성인 고콜레스테롤혈증의 유병률은 2005년에 남성 7.3%, 여성 8.4%에서 2016년 남성 19.3%, 여성 20.2%까지 지속적으로 증가하고 있다.

이상지질혈증은 그 자체로 질병을 유발하지는 않지만, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 고혈압성질환 등 10대 사망원인에 해당하는 질병으로 발전할 수 있는 점에서 국민건강에 끼치는 영향이 매우 크다고 할 수 있다. 많은 역학 연구에서 죽상경화증 발생에 LDL-C이 주요한 원인임이 밝혀졌고, LDL-C 강하치료를 통해 심혈관질환 발생을 감소시킬 수 있었음이 확인된 바 있다.

LDL-C을 낮추는 것이 이상지질혈증 치료의 일차적인 목적이며, 일차적으로 선택하는 약물은 HMG-CoA reductase 억제제(Statin)로 여러 대규모 임상시험에서 심혈관계 위험도 경감효과가 증명된 약물이다. 추가치료나 병용치료가 필요한 경우는 1) 한가지 약물로 LDL-C 목표에 도달하지 못하는 경우, 2) 복합 고지혈증이 있으며, 한 가지 약물로 치료목표에 도달하지 못하는 경우, 3) LDL-C이 높고 HDL-C이 낮은 경우이다. LDL-C이 목표에 미치지 못한 경우에는 스타틴 용량을 증량하거나 다른 약물과 병합할 수 있다. 같은 스타틴 투여에 의해 콜레스테롤이 떨어지는 폭은 개인별로 차이가 많으나 초기 용량의 두 배를 투여하면 LDL-C 수치는 초기 용량으로 얻은 수치에서 6% 더 내려간다. 추가치료가 필요할 때 콜레스테롤 흡수억제제인 에제티미브를 사용할 수 있으며, LDL-C이 스타틴에 의해 충분히 조절되지 않을 때 이차약물로 흔히 처방된다. 에제티미브는 TC, LDL-C, TG를 모두 낮추며, LDL-C의 경우 약 18% 정도의 추가 강하 효과가 있다.

과거에는 LDL-C를 조절하기 위해 스타틴의 용량을 치료 목표까지 단계적으로 증량하였다. 그러나 HMG-CoA reductase 억제제의 경우 용량 의존적으로 횡문근융해증 등의 부작용이 나타날 수 있다. 2018년 AHA/ACC 가이드라인을 따르면, 아시아인에게서 로수바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타난다고 명시하였으며 FDA에서는 안전성의 이유로 아시아인에게서 더 낮은 용량의 초회용량을 권고했다. 국내 로수바스타틴 허가사항도 이를 반영하여 40mg의 경우 아시아인에게서 금기로 허가되어 있다. 일본의 경우, 로수바스타틴 2.5mg이 초회용량으로 권고되고 있으며 로수바스타틴 2.5mg, 5mg, 10mg이 허가되어 있다.

안전성뿐만 아니라 유효성 측면에서도 치료 효과가 불충분할 경우 고용량보다는 다른 기전의 약물을 추가하는 것이 바람직하다. 특히 더 많은 LDL-C 감소 효과를 요구하는 환자의 경우 에제티미브와의 병용 처방이 효과적이다. 에제티미브와의 병용요법은 SHARP, IMPROVE-IT 등의 대규모 임상시험을 통해 주요 심혈관계 사건 발생을 유의하게 감소시킴을 증명하였다. 이에 최근 바이토린(심바스타틴+에제티미브)에 이어, 아토젯(아토르바스타틴+에제티미브), 로수바미브(로수바스타틴+에제티미브)등의 복합제가 출시되어 더 효과적으로 이상지질혈증을 치료하면서 부작용을 줄이고 있다.

국내에는 시험약(AD-220 10/2.5mg, ██████████)과 동일한 함량이 허가된 일본의 임상시험을 참고하였을 때, 각각 현재 시판되고 있는 다른 치료제와 유사하거나 더 우월한 효과를 낼 것으로 기대하였다. AD-220 10/2.5mg의 경우, 기존 고함량 단일제 대비 높은 유효성과 안전성을 제공할 수 있을 것으로 기대하였다.

※ 업체 요청에 따라 비공개 되었습니다.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

이상지질혈증 진단기준(이상지질혈증 치료지침(2018, 제4판))	이상지질혈증 약물요법																																																																																														
<p><b>표 2-1. 한국인의 이상지질혈증 진단 기준</b></p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2"><b>LDL 콜레스테롤<sup>1)</sup> (mg/dL)</b></td> </tr> <tr> <td>매우 높음</td> <td>≥ 190</td> </tr> <tr> <td>높음</td> <td>160-189</td> </tr> <tr> <td>경계</td> <td>130-159</td> </tr> <tr> <td>정상</td> <td>100-129</td> </tr> <tr> <td>적정</td> <td>&lt; 100</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>총콜레스테롤 (mg/dL)</b></td> </tr> <tr> <td>높음</td> <td>≥ 240</td> </tr> <tr> <td>경계</td> <td>200-239</td> </tr> <tr> <td>적정</td> <td>&lt; 200</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>HDL 콜레스테롤 (mg/dL)</b></td> </tr> <tr> <td>낮음</td> <td>&lt; 40</td> </tr> <tr> <td>높음</td> <td>≥ 60</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>중성지방 (mg/dL)</b></td> </tr> <tr> <td>매우 높음</td> <td>≥ 500</td> </tr> <tr> <td>높음</td> <td>200-499</td> </tr> <tr> <td>경계</td> <td>150-199</td> </tr> <tr> <td>적정</td> <td>&lt; 150</td> </tr> </table> <p><sup>1)</sup> 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.</p>	<b>LDL 콜레스테롤<sup>1)</sup> (mg/dL)</b>		매우 높음	≥ 190	높음	160-189	경계	130-159	정상	100-129	적정	< 100	<b>총콜레스테롤 (mg/dL)</b>		높음	≥ 240	경계	200-239	적정	< 200	<b>HDL 콜레스테롤 (mg/dL)</b>		낮음	< 40	높음	≥ 60	<b>중성지방 (mg/dL)</b>		매우 높음	≥ 500	높음	200-499	경계	150-199	적정	< 150	<table border="1"> <thead> <tr> <th>내용</th> <th>권고등급</th> <th>근거수준</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 이상지질혈증 치료의 일차 목표는 LDL 콜레스테롤이다</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>2 LDL 콜레스테롤을 목표 수치로 조절 후 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 조절할 수 있다</td> <td>IIa</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>3 고위험군, 초고위험군에서는 치료기준에 따라 LDL 콜레스테롤의 목표 수치에 도달할 수 있도록 스타틴 용량을 적절하게 조절하여 투약한다</td> <td>IIa</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>4 저위험군 또는 중등도 위험군에서는 수주 또는 수개월간 생활교정 요법 후에도 목표치 이하로 LDL 콜레스테롤이 감소하지 않으면 스타틴을 사용해야 한다</td> <td>IIa</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>5 스타틴 내약성이 없는 경우 에제티미브, 담즙산 결합수지름 사용할 수 있다</td> <td>IIa</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>6 최대 허용 용량의 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용한다</td> <td>IIa</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>7 초고위험군에서 최대 허용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다</td> <td>IIb</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>8 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 담즙산 결합수지름 병용할 수 있다</td> <td>IIb</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>9 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하기 위하여 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 추천되지 않는다</td> <td>III</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>10 초고위험군에서 스타틴 단독 또는 병용요법에도 불구하고 목표치에 도달하지 못하는 경우, 기저 LDL 콜레스테롤 수치가 비하여 50% 이상 감소시키는 것이 효과적이다</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>11 급성심근경색증의 경우에는 기저 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>12 중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성혈전증의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관 개선이 중요하다</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>13 중성지방이 200-499 mg/dL인 경우, 먼저 일차적인 치료목표는 계산된 심혈관계 위험도에 기반하여 LDL 콜레스테롤을 목표치까지 낮추는 것이다</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>IIa</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>15 적용이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 피브린산 유도체를 사용한다</td> <td>I</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>16 적용이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 오메가-3 지방산을 사용할 수 있다</td> <td>IIa</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>17 단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수 있다</td> <td>IIa</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>18 저HDL 콜레스테롤혈증의 일차 치료목표는 LDL 콜레스테롤을 목표 수치 이하로 조절하는 것이다</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> </tbody> </table>		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 결합수지름 사용할 수 있다	IIa	B	6 최대 허용 용량의 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용한다	IIa	B	7 초고위험군에서 최대 허용 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 결합수지름 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 수치가 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 급성혈전증의 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 적용이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 피브린산 유도체를 사용한다	I	B	16 적용이 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
<b>LDL 콜레스테롤<sup>1)</sup> (mg/dL)</b>																																																																																															
매우 높음	≥ 190																																																																																														
높음	160-189																																																																																														
경계	130-159																																																																																														
정상	100-129																																																																																														
적정	< 100																																																																																														
<b>총콜레스테롤 (mg/dL)</b>																																																																																															
높음	≥ 240																																																																																														
경계	200-239																																																																																														
적정	< 200																																																																																														
<b>HDL 콜레스테롤 (mg/dL)</b>																																																																																															
낮음	< 40																																																																																														
높음	≥ 60																																																																																														
<b>중성지방 (mg/dL)</b>																																																																																															
매우 높음	≥ 500																																																																																														
높음	200-499																																																																																														
경계	150-199																																																																																														
적정	< 150																																																																																														
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 결합수지름 사용할 수 있다	IIa	B																																																																																													
6 최대 허용 용량의 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용한다	IIa	B																																																																																													
7 초고위험군에서 최대 허용 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 결합수지름 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 수치가 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 급성혈전증의 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 적용이 되는 경우 중성지방 조절을 위한 약제는 피브린산 유도체를 사용한다	I	B																																																																																													
16 적용이 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	AD-220과 AD-220A의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관, 제3상 임상시험	2021.04.29.
2	1상	건강한 성인을 대상으로 AD-220A 및 AD-220B의 병용투여와 AD-220 단독투여시 안전성과 약동학을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계에서의 제1상 임상시험	2021.09.17.

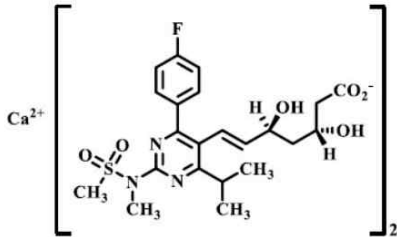
## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

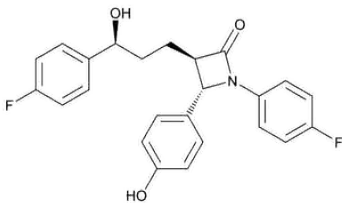
○ 로수바스타틴칼슘

- 명칭: 로수바스타틴칼슘(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
- 분자식: (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S)<sub>2</sub>Ca (Mw 1001.14)
- 구조식:



○ 에제티미브

- 명칭: 에제티미브(Ezetimibe)
- 일반명: (3R,4S)-1-(p-Fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(p-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(p-hydroxyphenyl)-2-azetidinone
- 분자식: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (Mw 409.43)
- 구조식:



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 로수바스타틴칼슘 : EP

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 정상      ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH   <input type="checkbox"/> 비선광도   <input type="checkbox"/> 굴절률   <input type="checkbox"/> 융점   <input type="checkbox"/> 기타 )</li> <li>    순도시험 ( ■ 유연물질    ■ 잔류용매시험   <input type="checkbox"/> 중금속   ■ 기타 - 이성체 )</li> <li>■ 건조감량/강열감량/수분      <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분</li> <li><input type="checkbox"/> 특수시험    <input type="checkbox"/> 기타시험    ■ 정량법      <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액</li> <li>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다</li> </ul>
--

○ 에제티미브 : 별규

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 정상      ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH   ■ 비선광도   <input type="checkbox"/> 굴절률   <input type="checkbox"/> 융점   <input type="checkbox"/> 기타 )</li> <li>    순도시험 ( ■ 유연물질    ■ 잔류용매시험   <input type="checkbox"/> 중금속   <input type="checkbox"/> 기타 )</li> <li>■ 건조감량/강열감량/수분      ■ 강열잔분/회분/산불용성회분</li> <li><input type="checkbox"/> 특수시험    ■ 기타시험 (입자도)   ■ 정량법      <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액</li> </ul>
--

\*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

**2.2. 완제의약품(Drug product)**

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

- 해당 없음

**2.2.2. 완제의약품 시험항목**

<p>■ 정상    ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH   <input type="checkbox"/> 비중   <input type="checkbox"/> 기타 )          순도시험 ( ■ 유연물질   ■ 잔류용매   ■ 기타 - 금속불순물 )   <input type="checkbox"/> 건조감량/수분  <input type="checkbox"/> 특수시험   <input type="checkbox"/> 기타시험   ■ 함량시험    <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액  <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i></p>
<p>제제시험          ■ 봉해/용출시험   ■ 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"/> 엔도톡신/발열성물질시험   <input type="checkbox"/> 점착력시험   <input type="checkbox"/> 형상시험    <input type="checkbox"/> 기타시험  <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i></p>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

**3. 안정성에 관한 자료**

**3.1. 원료의약품의 안정성**

- 해당 없음

**3.2. 완제의약품의 안정성**

○ 애드로제정10/2.5mg

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	PTP 포장 (Alu-Alu 블리스터)	기준 내 적합 (12개월)
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합 (6개월)

○ 애드로제정10/2.5mg

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	병포장 (HDPE)	기준 내 적합 (6개월)
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합 (6개월)

**3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황**

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월
- 외국의 허가현황 : 해당 없음

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청한 저장방법 및 사용기간은 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

- 미제출

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 해당 없음

### 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 해당 없음

##### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

##### 4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

##### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

##### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청 품목보다 주성분 함량이 높은 고함량 제제가 국내 기허가된 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 고려할 때, 독성시험을 실시하는 것이 무의미한 것으로 판단됨

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 미제출

### 5.1. 약리작용시험 개요

- 해당 없음

### 5.2. 효력시험

- 해당 없음

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당 없음

#### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 신청 품목과 동일 주성분의 국내 기허가된 로수바스타틴/에제티미브 복합제의 효능·효과 범위내로 개발됨에 따라 추가적인 효력시험을 실시하는 것이 무의미한 것으로 판단됨

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2022.09.14. 품목허가(임상시험 포함) 접수 알림[에드파마(주), 애드로제정10/2.5밀리그램]
- 2022.11.09. 품목허가 신청 의약품의 임상시험 평가 결과 알림[에드파마(주), 애드로제정10/2.5밀리그램]  
⇒ 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)	AD-220BE	건강한 성인을 대상으로 AD-220A 및 AD-220B의 병용투여와 AD-220 단독투여시 안전성과 약동학을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계에서의 제1상 임상시험	무작위배정, 공개, 단회투여, 2군 2기, 교차시험	- AD-220 10/2.5mg 1일 1회 1정  - AD-220A 2.5mg + AD-220B 10mg 1일 1회 총 2정	건강한 성인 47명	단회
3상	AD-220P3	AD-220과 AD-220A의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관, 제3상 임상시험	무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제3상	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TLC(최소 4주)</li> <li>• 치료기간(8주): 1일 1회 4정, 경구투여</li> <li>- 시험약1(AD-220): AD-220 10/2.5mg 1정 + 위약 3정,</li> <li>- 시험약2(AD-220A): AD-220A 2.5mg 1정 + 위약 3정,</li> <li>- 대조군(AD-220B): 이지트롤정 10mg 1정 + 위약 3정,</li> <li>-탐색적 대조군(AD-220C): 모노로바정 5mg 1정 + 위약 3정</li> </ul>	원발성 고콜레스테롤혈증 환자 226명	8주
AD-220 10/2.5mg : 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg(애드로제정 10/2.5mg) AD-220A 2.5mg : 로수바스타틴 2.5mg AD-220B 10mg : 에제티미브 10mg (이지트롤정10mg, 한국오가논(주)) AD-220C : 로수바스타틴 5mg(모노로바정 5mg, (주)유한양행)						

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여 용량	투여기간	평가항목	결과
1상 (BE)	[AD-220BE] (2021.11.02.-2021.12.22.)		건강한 성인을 대상으로 AD-220A 및			[약동학] · 일차 평가변수 : rosuvastatin, total ezetimibe의 Cmax 및 AUCt	



단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/ Treated)	투여 용량	투여기 간	평가항목	결과																																									
	AD-220B의 병용투여와 AD-220 단독투여시 안전성과 약동학을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계에서의 제1상 임상시험 (ver 1.0, 2022.05.12.)					[약동학 평가결과] 표 3. 생체이용률시험의 요약(시험번호: AD-220BE)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Variable(unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Means</th> <th rowspan="2">Ratio</th> <th rowspan="2">90% CI</th> </tr> <tr> <th>Reference*</th> <th>Test*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Total Ezetimibe</td> <td>AUC<sub>t</sub> (hr*ng/mL)</td> <td>531.208</td> <td>530.283</td> <td>0.9983</td> <td>(0.9522 ; 1.0465)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>77.115</td> <td>80.348</td> <td>1.0419</td> <td>(0.9219 ; 1.1776)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rosuvastatin</td> <td>AUC<sub>t</sub> (hr*ng/mL)</td> <td>22.321</td> <td>21.744</td> <td>0.9741</td> <td>(0.9105 ; 1.0422)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>2.402</td> <td>2.351</td> <td>0.9789</td> <td>(0.9020 ; 1.0622)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Free Ezetimibe</td> <td>AUC<sub>t</sub> (hr*ng/mL)</td> <td>74.471</td> <td>72.557</td> <td>0.9743</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>4.481</td> <td>4.658</td> <td>1.0396</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Test: AD-220 10/2.5mg(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg) 단독투여 Reference: 이지트롤정 10mg(에제티미브 10mg) 및 AD-220A 2.5mg(로수바스타틴 2.5mg) 병용 투여</p>		Variable(unit)	Geometric LS Means		Ratio	90% CI	Reference*	Test*	Total Ezetimibe	AUC <sub>t</sub> (hr*ng/mL)	531.208	530.283	0.9983	(0.9522 ; 1.0465)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	77.115	80.348	1.0419	(0.9219 ; 1.1776)	Rosuvastatin	AUC <sub>t</sub> (hr*ng/mL)	22.321	21.744	0.9741	(0.9105 ; 1.0422)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.402	2.351	0.9789	(0.9020 ; 1.0622)	Free Ezetimibe	AUC <sub>t</sub> (hr*ng/mL)	74.471	72.557	0.9743	-	C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.481	4.658	1.0396	-
	Variable(unit)	Geometric LS Means		Ratio	90% CI																																											
		Reference*	Test*																																													
Total Ezetimibe	AUC <sub>t</sub> (hr*ng/mL)	531.208	530.283	0.9983	(0.9522 ; 1.0465)																																											
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	77.115	80.348	1.0419	(0.9219 ; 1.1776)																																											
Rosuvastatin	AUC <sub>t</sub> (hr*ng/mL)	22.321	21.744	0.9741	(0.9105 ; 1.0422)																																											
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.402	2.351	0.9789	(0.9020 ; 1.0622)																																											
Free Ezetimibe	AUC <sub>t</sub> (hr*ng/mL)	74.471	72.557	0.9743	-																																											
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.481	4.658	1.0396	-																																											
3상	[AD-220P3] (2021.06.22.-2022.04.20.) AD-220과 AD-220A의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관, 제3상 임상시험 (Ver1.0, 2022.06.28.)					[임상 설계]	<p>치료적 생활습관 교육(TLC)</p> <p>Randomization</p> <p>AD-220: Ezetimibe 10mg/Rosuvastatin 2.5mg</p> <p>AD-220A: Rosuvastatin 2.5mg</p> <p>AD-220B: Ezetimibe 10mg</p> <p>AD-220C: Rosuvastatin 5mg</p> <p>Placebo(Run-in Period)</p> <p>Screening: Visit 1 [-6W~-4W -7days]</p> <p>4W* Wash-out</p> <p>Baseline: Visit 2 [Day0]</p> <p>Treatment period(Double blind): Visit 3 [4W(D28) ± 7 days]</p> <p>End of Study: Visit 4 [8W(D56) ± 7 days]</p> <p>*Fibrate 경우 6W Wash-out(4W Run-in Period)</p>																																									
						[유효성 평가결과] LS Mean difference (95% CI)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>FAS</th> <th>R2.5 vs E10</th> <th>E/R vs R2.5</th> <th>E/R vs E10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDL-C</td> <td>-20.56±2.73 (-25.98, -15.14)</td> <td>-13.85±2.18 (-18.17, -9.53)</td> <td>-34.37±2.74 (-39.80, -28.95)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>&lt;0.0001</td> <td>&lt;0.0001</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table>	FAS	R2.5 vs E10	E/R vs R2.5	E/R vs E10	LDL-C	-20.56±2.73 (-25.98, -15.14)	-13.85±2.18 (-18.17, -9.53)	-34.37±2.74 (-39.80, -28.95)		<0.0001	<0.0001	<0.0001																													
FAS	R2.5 vs E10	E/R vs R2.5	E/R vs E10																																													
LDL-C	-20.56±2.73 (-25.98, -15.14)	-13.85±2.18 (-18.17, -9.53)	-34.37±2.74 (-39.80, -28.95)																																													
	<0.0001	<0.0001	<0.0001																																													

※ 업체 요청에 따라 비공개되었습니다.

### 6.3. 생물약제학시험

[AD-220BE] (2021.11.02.-2021.12.22.)

건강한 성인을 대상으로 AD-220A 및 AD-220B의 병용투여와 AD-220 단독투여시 안전성과 약동학을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계에서의 제1상 임상시험(ver 1.0, 2022.05.12.)

- 시험목적: 건강한 성인 자원자를 대상으로 AD-220A 및 AD-220B 병용투여와 AD-220 단독투여 시의 안전성과 약동학을 비교 평가하였다.
- 시험설계: 무작위배정, 공개, 단회투여, 2군 2기, 교차시험

순서군	시험대상자 수	1기	휴약기	2기
A	25명	R1, R2	14일	T
B	25명	T		R1, R2

- T(시험약): (주)유한양행 AD-220
- R1(대조약): (주)유한양행 AD-220A
- R2(대조약): 한국오가는(주) 이지트를정(에제티미브) (AD-220B)

- 임상시험용의약품 투여방법: 각 기 투약일 최소 10시간 동안 금식(물 제외) 후 임상시험용의약품(시험약 또는 대조약)을 물 150mL과 함께 경구투여

- 임상시험용의약품

	시험약	대조약1	대조약2
코드명	AD-220	AD-220A	AD-220B
회사명	애드파마주식회사	애드파마주식회사	한국오가는
주성분	로수바스타틴/에제티미브 10/2.5mg	로수바스타틴2.5mg	에제티미브 10mg
제조번호	21001	21001	U003657

\*대조약 1(AD-220A): 자사의 시험약으로 별도 허가되지 않음

- 약동학 평가

- 약동학 분석대상 : 로수바스타틴, 에제티미브(total, free)
- 채혈시점 : 투약 전 및 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72시간(16회/기)
- 일차 평가변수 : rosuvastatin 및 total ezetimibe의 Cmax 및 AUCt
- 이차 평가변수 : rosuvastatin 및 total ezetimibe의 Tmax, AUCinf, t1/2  
Free Ezetimibe 의 AUCt, Cmax, Tmax, AUCinf, t1/2 등

- 시험대상자 및 분석군:

- 스크리닝 참여자수 : 71명
- 무작위배정 된 시험대상자 수 : 47명
- 최종 종료 시험대상자수 : 41명
- 중도탈락자수 : 6명 (동의철회 3명, 이상반응 3명)

- 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

#### 6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

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

- 해당 없음

##### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당 없음

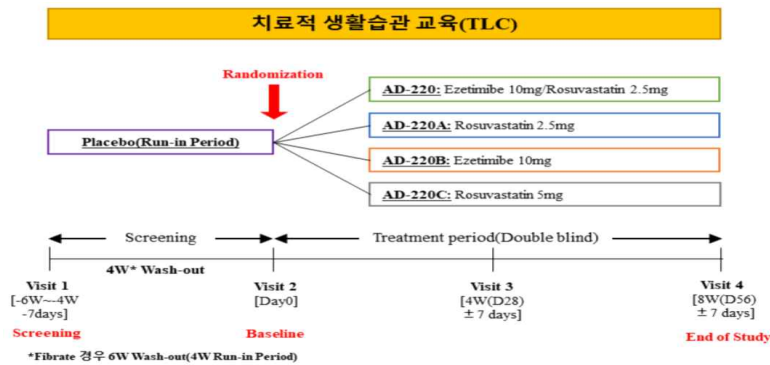
## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 제3상 임상시험 1건 제출

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험 책임연구자: 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과, 이상학 교수
- 임상시험 일차목적: 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 투여 8주 후
  - 1) AD-220B 대비 AD-220A의 LDL-C 변화율에 대한 우월성 입증
  - 2) AD-220A 및 AD-220B 대비 AD-220의 LDL-C 변화율에 대한 우월성 입증
- 임상설계: 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제3상 임상시험



- Run-in(4주 이상): TLC 진행, TLC 기간동안 기존 복용하고 있던 이상지질혈증 관련 약물에 대한 washout (Visit 1 기준, statin, omega-3 계열 최소 4주, fibrate 계열 최소 6주)을 실시하였음. 각 임상시험용 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) 서면 동의일 기준 만 19세 이상 성인 남녀

- 2) Visit 1(스크리닝)에서 원발성 고콜레스테롤혈증이 확인된 환자  
 3) Visit 1(스크리닝) 검사에서 LDL-C ≤ 250 mg/dL, TG < 400 mg/dL인 자  
 4) Visit 2(무작위배정) 시점에서 심혈관계 위험인자에 따른 공복 혈청지질검사 수치(LDL-C 및 TG)를 확인하여 아래의 그룹별 기준(2018 이상지질혈증 치료지침 제4판)에 해당하는 자

Group	Group1	Group2	Group3	
위험도	저위험군	중등도위험군	고위험군	초고위험군
위험인자	저위험군 위험인자 1)	중등도위험군 위험인자 2)	고위험군 위험인자 3)	초고위험군 위험인자 4)
무작위 배정 시점	160 ≤ LDL-C ≤ 250 mg/dL	130 ≤ LDL-C ≤ 250 mg/dL	100 ≤ LDL-C ≤ 250 mg/dL	70 ≤ LDL-C ≤ 250 mg/dL
	TG < 400 mg/dL			

1) 저위험군 위험인자

- ① 다음 주요위험인자\* 중 1개 이하

\* 연령(남자≥45세, 여자≥55세), 관상동맥질환 조기발병 가족력, 고혈압, 흡연, 저 HDL 콜레스테롤

2) 중등도 위험군 위험인자

- ① 다음 주요위험인자\* 중 2개 이상

\* 연령(남자≥45세, 여자≥55세), 관상동맥질환 조기발병 가족력, 고혈압, 흡연, 저 HDL 콜레스테롤

3) 고위험군 위험인자

- ① 경동맥질환(유의한 경동맥 협착이 확인된 경우)  
 ② 복부동맥류  
 ③ 당뇨병

4) 초고위험군 위험인자

- ① 관상동맥질환  
 ② 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작  
 ③ 말초동맥질환

5) 무작위배정 시점에 선정/제외기준 재확인 시 부적합한 항목이 없는 자(단, 스크리닝 시에만 해당하는 항목은 제외)

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

투여군	투여용량	임상약	
AD-220	AD-220 1정 + AD-220A 위약 1정 + AD-220B 위약 1정 + AD-220C 위약 1정	◆○□△	◆: AD-220(Ezetimibe 10mg/Rosuvastatin 2.5mg)정 ●: AD-220A(Rosuvastatin 2.5mg)정
AD-220A	AD-220 위약 1정 + AD-220A 1정 + AD-220B 위약 1정 + AD-220C 위약 1정	◇●□△	■: AD-220B(Ezetimibe 10mg)정 ▲: AD-220C(Rosuvastatin 5mg)정
AD-220B	AD-220 위약 1정 + AD-220A 위약 1정 + AD-220B 1정 + AD-220C 위약 1정	◇○■△	◇: AD-220(Ezetimibe 10mg/Rosuvastatin 2.5mg)정 위약 ○: AD-220A(Rosuvastatin 2.5mg)정 위약
AD-220C	AD-220 위약 1정 + AD-220A 위약 1정 + AD-220B 위약 1정 + AD-220C 1정	◇○□▲	□: AD-220B(Ezetimibe 10mg)정 위약 △: AD-220C(Rosuvastatin 5mg)정 위약

- 임상시험용의약품(위약 생략)

	시험약1	시험약2	대조약	탐색적 대조약
코드명	AD-220	AD-220A	AD-220B	AD-220C
제품명	에드로제정10/2.5mg	-	이지트롤정	모노로바정5mg
회사명	유한양행	유한양행	한국오가논	유한양행
주성분	로수바스타틴/에제티미브 10/2.5mg	로수바스타틴 2.5mg	에제티미브 10mg	로수바스타틴 5mg
배치번호	21001	21001	T037505	20009

- 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(AD-220B) 대비 시험군1(AD-220A)의 우월성 검정
  - 2단계: 대조군(AD-220B) 및 시험군1(AD-220A) 대비 시험군2(AD-220)의 우월성 검정(시험군2 vs 대조군, 시험군2 vs 시험군1)
- 분석결과:
  - 군간 비교를 위해 MMRM(Mixed effect Models for Repeated Measures)을 실시,  
Fixed effect는 투여군[Part 1: (AD-220A, AD-220B), Part 2: (AD-220, AD-220A), (AD-220, AD-220B)], 방문(4주, 8주), 심혈관계 위험인자에 따른 위험군 분류(층화그룹) [Group 1, Group 2, Group 3], LDL-C 기저치, 방문과 투여군의 교호작용으로 설정, MMRM 분석의 공분산 구조는 Unstructured를 가정하고 군간 비교는 8주차 Least Square Mean(LSM)의 차이 [Part 1: (AD-220A - AD-220B); Part 2:(AD-220 - AD-220A), (AD-220 - AD-220B)]를 이용하여 평가, 각 투여군의 LSM, 투여군간 LSM 차이, 그 95% 신뢰구간, p-value를 제시

- 이차 유효성 평가변수:

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

‡ 치료 목표 기준(2018 이상지질혈증 치료지침 제 4 판, KSoLA)

Group	위험도	LDL-C(mg/dL)
Group1	저위험군	<160
Group2	중등도 위험군	<130
Group3	고위험군	<100
	초고위험군	<70

- 탐색적 유효성 평가변수: AD-220(복합제) vs 탐색적 대조군(AD-220C, 로수바스타틴5mg)에 대한 1차 및 2차 평가변수에 대한 군간 차이 비교
- 시험대상자 수: 220명(군당 55명, 중도 탈락률 20% 고려)

**<대상자 수 산출 근거>**

- 대상자 수 산출에 필요한 LDL-C 평균 변화율(%) 및 표준편차(SD) 추정을 위해 Rosuvastatin 2.5mg 임상시험과 국내에서 진행된 Rosuvastatin 5mg 임상시험의 결과를 참조하였음

Study	Dose Group	N	LS Mean	SD
8)	Rosuvastatin	72	-39.8%	9.741%
	Rosuvastatin + Ezetimibe	71	-54.6%	9.888%
18)	Rosuvastatin	39	-45.3%	15.01%
	Rosuvastatin + Ezetimibe	38	-57.9%	10.4%
19)	Rosuvastatin	65	-39.9%	18.2%
	Rosuvastatin + Ezetimibe	65	-51.6%	19.5%
20)	Rosuvastatin	62	-40.8%	13.1%
	Rosuvastatin + Ezetimibe	64	-51.8%	15.03%
Weighted Average	Rosuvastatin		-40.989%	
	Rosuvastatin + Ezetimibe		-53.555%	
	Difference†		-12.566%	
Pooled SD				14.35%

†: (Rosuvastatin + Ezetimibe) - (Rosuvastatin)

- 4개의 임상시험에서 확인된 Rosuvastatin군과 Rosuvastatin + Ezetimibe 군의 LDL-C 변화율 가중 평균은 각각 -40.989%와 -53.555%, 그 차이는 -12.566%, Pooled SD는 14.35%이었음
- ⇒ 따라서 본 임상시험의 대상자 수 산출을 위한 변화율의 차이(-12.566%)와 SD(14.35%)로 가정함
- 양측 유의수준 5%, 전체 검정력 95%(단일 검정력 약 98.3%)에서 군당 대상자 수는 44명으로 산출되었고, 중도탈락을 약 20%를 고려하였을 때 55명으로 나타남

$$n \approx \frac{2 \times \sigma^2 \times (Z_{0.975} + Z_{0.983})^2}{(\mu_{RE} - \mu_R)^2} \approx \frac{2 \times 14.35^2 \times (1.96 + 2.12)^2}{(12.566)^2} = 44$$

• 참여 대상자 수

- 무작위배정 된 대상자 수 : 228명
- 완료한 대상자 수 : 219명
- 중도 탈락한 대상자 수 : 9명(시험대상자의 동의 철회 4명, 선정/제외기준 위반 1명, 이상반응 1명, 병용금기약물 복용 1명, 기타 2명)
  - \* 기타의 사유 상세 : R3074(AD-220B, 그 외 유효성 및 안전성 평가에 영향을 줄 수 있는 중대한 계획서 위반이 있는 경우), R2030(AD-220B, 방문 일정 미준수 및 IP 복용순응도 저하)

• 분석군

- FAS 분석군: 225명(일차 유효성 평가 미실시 1명)
- PPS 분석군: 203명(일차 유효성 평가 visit window 위반 10명, 중도탈락 6명, 기타-임상시험용 의약품 복용 오류 3명\*, 기타-TLC 미준수 2명, 복용순응도 80% 미만 1명, 기타-Central lab 검사위반 1명; 중복집계 1명)
  - \* 임상시험용 의약품 복용 오류 3명은 모두 '복용 방법 미준수'로 확인됨(Appendix16.2.2); R2023(AD-220), R2010(AD-220B), R3043(AD-220B)

	AD-220 R2.5/E10 (N=57)	AD-220A R2.5 (N=57)	AD-220B E10 (N=57)	AD-220C R5 (N=57)	Total (N=228)
Randomized Set	57	57	57	57	228
Safety Analysis Set	57(100.00%)	56(98.25%)	57(100.00%)	56(98.25%)	226(99.12%)
Full Analysis Set	57(100.00%)	56(98.25%)	57(100.00%)	55(96.49%)	225(98.68%)
Per Protocol Set	51(89.47%)	50(87.72%)	48(84.21%)	54(94.74%)	203(89.04%)
PPS 제외 사유	6(10.53%)	6(10.53%)	9(15.79%)	1(1.75%)	22(9.65%)
- 중도탈락	2(3.51%)	2(3.51%)	2(3.51%)	0(0.00%)	6(2.63%)
- 복용순응도 80% 미만	0(0.00%)	0(0.00%)	1(1.75%)*	0(0.00%)	1(0.44%)
- Visit window 위반	3(5.26%)	3(5.26%)	4(7.02%)	0(0.00%)	10(4.39%)
- 기타 - 임상시험용 의약품 복용 오류	1(1.75%)	0(0.00%)	2(3.51%)*	0(0.00%)	3(0.88%)
- 기타 - TLC 미준수	0(0.00%)	1(1.75%)	1(1.75%)	0(0.00%)	2(0.88%)
- 기타 - Central lab 검사위반	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(1.75%)	1(0.44%)
*중복집계					

• 복용 순응도

	AD-220 N=57	AD-220A N=56	AD-220B N=57	AD-220C N=56	Total N=226
Baseline-Visit 4 복약 순응도(%)					
n	57	56	57	56	226
Mean±SD	96.09±12.59	98.12±3.34	95.59±15.31	98.30±3.01	97.02±10.21
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	7.14, 100.00	83.93, 100.00	0.00, 101.69	85.71, 100.00	0.00, 101.69

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

- Part 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 -37.43±11.56%, E10이 -16.94±15.74%이었음. 군간 비교를 위한 MMRM 분석 결과로 추정된 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 R2.5가 -35.57±2.30%, E10이 -15.01±2.23%이었으며, 군간 차이는 -20.56±2.73%(95% CI -25.98, -15.14)로, 통계적으로 유의하게 감소 (p<0.0001)하였음
- PPS 결과: FAS와 유사하게 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 R2.5가 -34.44±2.20%, E10이 -15.80±2.15%이었으며, 군간 차이는 -18.64±2.59%(95% CI -23.79, -13.49)로, 통계적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였음

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

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

- FAS 결과: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 평균 변화율(Mean±SE)은 E10/R2.5가 -50.92±11.61%, R2.5이 -37.43±11.56%이었음. 군간 비교를 위한 MMRM 분석 결과로 추정된 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 E10/R2.5가 -50.70±1.80%, R2.5이 -36.85±1.81%이었으며, 군간 차이는 -13.85±2.18%(95% CI -18.17, -9.53)로, 통계적으로 유의하게 감소 (p<0.0001)하였음
- PPS 결과: FAS와 유사하게 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 E10/R2.5가 -50.18±1.86%, R2.5이 -36.19±1.91%이었으며, 군간 차이는 -13.99±2.26%(95% CI -18.47, -9.51)로, 통계적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였음

(2) E10/R2.5 vs E10

- FAS 결과: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 평균 변화율(Mean±SE)은 E10/R2.5가 -50.92±11.61%, E10이 -16.94±15.74%이었음. 군간 비교를 위한 MMRM 분석 결과로 추정된 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 E10/R2.5가 -49.94±2.33%, E10이 -15.56±2.28%이었으며, 군간 차이는 -34.37±2.74%(95% CI -39.80, -28.95)로, 통계적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였음
- PPS 결과: FAS와 유사하게 각 투여군의 LDL-C 변화율(LS Mean±SE)은 E10/R2.5가 -49.35±2.18%, E10이 -16.63±2.20%이었으며, 군간 차이는 -32.72±2.62%(95% CI -37.93, -27.52)로, 통계적으로 유의하게 감소(p<0.0001)하였음

	AD-220 (E10/R2.5) (N=57)	AD-220A (R2.5) (N=56)	AD-220B (E10) (N=57)	AD-220C (R5) (N=55)
<b>Baseline (mg/dL)</b>				
Mean±SD	153.47±35.37	155.88±30.81	147.51±32.41	146.64±30.63
Median	151.00	151.50	149.00	149.00
<b>Week 8 (mg/dL)</b>				
Mean±SD	74.15±20.41	96.81±21.99	121.54±32.01	84.80±20.71
Median	71.00	93.00	119.00	83.00
<b>%(Week 8 - Baseline)</b>				
Mean±SD	-50.92±11.61	-37.43±11.56	-16.94±15.74	-41.19±13.42
Median	-51.72	-38.43	-19.94	-42.75
<b>MMRM Result at Week 8 (R2.5 vs E10)</b>				
LS Mean±SE		<b>-35.57±2.30</b>	<b>-15.01±2.23</b>	
Difference between LS mean±SE		<b>-20.56±2.73</b>		
95% CI		-25.98, -15.14		
p-value		<0.0001		
<b>MMRM Result at Week 8 (E/R 10/2.5 vs R2.5)</b>				

LS Mean±SE	<b>-50.70±1.80</b>	<b>-36.85±1.81</b>		
Difference between LS mean±SE	<b>-13.85±2.18</b>			
95% CI	-18.17, -9.53			
p-value	<0.0001			
<b>MMRM Result at Week 8 (E/R 10/2.5 vs E10)</b>				
LS Mean±SE	<b>-49.94±2.33</b>		<b>-15.56±2.28</b>	
Difference between LS mean±SE	<b>-34.37±2.74</b>			
95% CI	-39.80, -28.95			
p-value	<0.0001			
<b>MMRM Result at Week 8 (E/R 10/2.5 vs R5) (탐색적 분석 결과)</b>				
LS Mean±SE	<b>-50.32±1.98</b>			<b>-41.17±1.99</b>
Difference between LS mean±SE	<b>-9.15±2.32</b>			
95% CI	-13.76, -4.55			
p-value	0.0001			

• 이차 유효성 평가변수(FAS):

- 로수바스타틴 2.5mg 투여군은 에제티미브 10mg 투여군 대비 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, non-HDL-C, Apo-B, Apo-AI, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C 변화율(%), LDL-C 치료 목표 도달률(%)에 대해서도 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 보였음
- 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 투여군은 로수바스타틴 2.5mg 투여군 대비 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, TG, non-HDL-C, Apo-B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C 변화율(%), LDL-C 치료 목표 도달률(%)에 대해서도 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 보였음. 또한 에제티미브 10mg 투여군 대비 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, non-HDL-C, Apo-B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C 변화율(%), LDL-C 치료 목표 도달률(%), 4주 투여 후 TG 변화율(%), 8주 투여 후 Apo-AI 변화율(%)에 대해서도 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 보였음

• 탐색적 분석결과:

- 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 투여군은 탐색적 대조군인 로수바스타틴 5mg 투여군과 비교한 결과, 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, non-HDL-C, Apo-B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C 변화율(%), 4주 투여 후 TG 변화율(%)에 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 나타내었음.

• 안전성 평가결과:

- TEAE 발현율: 14.60%(33/226명, 40건)
- ADR 발현율: 3.98%(9/226명, 9건)
- SAE: 1.33%(3/226명, 4건), R2.5(부신부전, 정맥염, 연골손상 각 1건), R5(방아쇠 수지 1건), 모두 시험약과의 인과관계는 '관련성이 없음'으로 확인됨

Table 12.1 이상반응 발현현황

		AD-220 (E10/R2.5) (N=57)	AD-220A (R2.5) (N=56)	AD-220B (E10) (N=57)	AD-220C (R5) (N=56)	Total (N=226)
치료기 임상시험용 의약품 투여 전 이상반응(PTAE)	n(%), [Events]	4(7.02), [4]	4(7.14), [4]	5(8.77), [7]	3(5.36), [4]	16(7.08), [19]
	p-value*					0.9836 <sup>2</sup>
치료기 임상시험용 의약품 투여 이후 이상반응(TEAE)	n(%), [Events]	9(15.79), [12]	9(16.07), [11]	8(14.04), [9]	7(12.50), [8]	33(14.60), [40]
	p-value*					0.9454 <sup>1</sup>



약물이상반응 (ADR)	n(%), [Events]	4(7.02), [4]	1(1.79), [1]	0(0.00) [0]	4(7.14), [4]	9(3.98), [9]
	p-value <sup>*</sup>					0.0958 <sup>2</sup>
중대한 이상반응 (SAE)	n(%), [Events]	0(0.00), [0]	2(3.57), [3]	0(0.00), [0]	1(1.79), [1]	3(1.33), [4]
	p-value <sup>*</sup>					0.1509 <sup>2</sup>
중대한 약물이상반응 (SADR)	n(%), [Events]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
	p-value <sup>*</sup>					-
중도탈락을 초래한 이상반응	n(%), [Events]	1(1.75), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(0.44), [1]
	p-value <sup>*</sup>					1.0000 <sup>2</sup>
사망을 초래한 이상반응	n(%), [Events]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
	p-value <sup>*</sup>					-

n=Number of subjects

%=n/Safety set\*100

\*p-value from 1Chi-Square test; 2Fisher's exact test

- 하위군 분석 결과
  - 성별(남성, 여성) 및 연령(<65세, ≥65세 이상)으로 소그룹을 나누어 분석한 결과, 기저치 대비 8주차 혈중 지질 파라미터에 대해 전체모집단의 FAS군 분석 결과와 유사한 경향성을 보였음. 또한 안전성 프로파일의 유의한 차이가 확인되지 않았음.

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

- 해당 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

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

- 해당 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 AD-220A(로수바스타틴 2.5mg)과 AD-220(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 AD-220B(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 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, non-HDL-C, Apo-B, Apo-AI, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C 치료목표 도달률에 통계적으로 유의하였음.
  - 에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg 투여군은 로수바스타틴 2.5mg 투여군 대비 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, TG, non-HDL-C, Apo-B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C 치료목표 도달률에 통계적으로 유의하였음.

또한 에제티미브 10mg 투여군 대비 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, non-HDL-C, Apo-B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C 치료목표 도달률과 TG(4주), Apo-AI(8주)에 통계적으로 유의하였음.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- TEAE 발현율은 14.60%(33/226명, 40건)이었으며, 모두 경증 또는 중등증이었음.
- 약물이상반응은 3.98%(9/226명, 9건)이었으며, 변비 2건, 장계실, 소화불량, 건조 습진, 소양증, 두드러기, CPK 증가, 근육 연축이 각 1건으로, 두드러기(중등증)을 제외하고 모두 경증으로 보고되었음. 이 중, CPK 증가는 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg) 투여군에서 발생하였음.
- 중대한 이상반응은 1.33%(3/226명, 4건)이었고, 부신 부전, 정맥염, 연골손상, 방아쇠 수지 1건으로, 4건 모두 시험약과의 인과관계는 '관련성이 없음'으로 확인되었음
- 이 외 실험실적 검사, 신체검사, 활력징후, 심전도 검사, 호르몬 검사를 비롯한 안전성 평가 전반에서 임상적으로 유의할만한 결과는 관찰되지 않았음

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 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. 대조약으로 사용한 로수바스타틴 2.5mg은 자사의 시험약(AD-220A)으로 별도 허가되지 않음에 따라 복합제와 단일제 병용의 동등성을 위한 대조약으로 인정되지 않음.
- \* (대조약) 에제티미브 10mg : 이지트롤정10mg, 한국오가논(주) / 로수바스타틴 2.5mg : 자사 시험약(AD-220A)
- 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 AD-220(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 AD-220B(에제티미브 10mg) 또는 AD-220A(로수바스타틴 2.5mg) 대비 우월성을 입증하였음(FAS 분석군)(군간 차이는 각 -34.37%[95% CI -39.80, -28.95], p<0.0001 / -13.85%[95% CI -18.17, -9.53], p<0.0001). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음.
- AD-220A(로수바스타틴 2.5mg)도 일차 평가변수에 대해 대조군(에제티미브 10mg) 대비 우월성을 입증하였음 (FAS 분석군)(군간 차이는 -20.56%[95% CI -25.98, -15.14], p<0.0001). PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음.
- AD-220(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)은 AD-220A(로수바스타틴 2.5mg) 투여군 대비 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, TG, non-HDL-C, Apo-B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C 치료목표 도달률에 통계적으로 유의하였음. 또한, AD-220B(에제티미브 10mg) 투여군 대비 4주 및 8주 투여 후 LDL-C, TC, non-HDL-C, Apo-B, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C 치료목표 도달률과 TG(4주), Apo-AI(8주)에 통계적으로 유의하였음.
- TEAE 발현율은 14.60%(33/226명, 40건)이었으며, 모두 경증 또는 중등증이었으며, 중대한 이상사례는 3명에서 4건이 보고되었으나, 시험약과의 관련성은 없었음. 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg)과 관련된 약물이

상반응은 CPK 증가가 보고되었으나, 치료군간 임상적으로 유의할 만한 차이는 관찰되지 않았음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

## 8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 에드로제정10/2.5밀리그램 vs 크레젯정10/2.5밀리그램(주대웅제약)

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	에드파마주식회사	허가일	2022-12-21
제품명	에드로제정10/2.5밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	AD-RMP-001 (Ver 2.0, 2022.11.24.)
주성분 및 함량	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 이 약 1정(166.5mg) 중,               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 에제티미브(USP) 10mg</li> <li>- 로수바스타틴칼슘(별규) 2.6mg (로수바스타틴으로서 2.5mg)</li> </ul> </li> </ul>		
효능·효과	<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>		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
간 독성 (Hepatotoxicity)	일반적인 의약품 감시활동 사용성적조사	첨부문서
근육 독성 (Muscle toxicity)		
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
간질성 폐질환 (Interstitial lung disease)	일반적인 의약품 감시활동 사용성적조사	첨부문서
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
장기 투여시 안전성	일반적인 의약품 감시활동 사용성적조사	첨부문서
간장애 환자 투여시 안전성		
신장애 환자 투여시 안전성		
고령자(만 65세 이상) 투여시		

안전성		
임부 및 수유부 투여시 안전성		
소아 및 청소년(만 19세 미만) 투여시 안전성		

\* 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)