

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-12-26		접수번호		20220246374	
신청구분		의약품-자료제출의약품-4. 함량 증감-해당없음					
신청인(회사명)		(주)유한양행					
제품명		아토르바정5밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)					
주성분명 (원료의약품등록번호)		아토르바스타틴칼슘삼수화물 [DMF 등록번호 : 20160429-132-H-300-36(4)]					
제조/수입 품목		☒ 제조 ☐ 수입		전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		1정(72.1mg) 중 아토르바스타틴칼슘삼수화물 5.425mg(아토르바스타틴으로서 5mg)					
최종 허가 사항	허가일자	2023.05.18.					
	효능·효과	불임 참조					
	용법·용량	불임 참조					
	사용상의 주의사항	불임 참조					
	저장방법 및 사용기간	불임 참조					
	제조원	불임 참조					
	허가조건	불임 참조					
국외 허가현황		-					
허가부서		허가총괄담당관		허가담당자		강다정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장	
심사부서		순환신경계약품과 약효동등성과 사전상담과 첨단의약품품질심사과		심사담당자		(안유) 배수영 주무관, 승호선 연구관, 오호정 과장 전민혜 심사원, 안충열 연구관, 김소희 과장 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장 (기시) 유지희 심사원, 강나루 연구관, 박상애 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

고지혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제

○ 용법·용량

아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

고지혈증

권장 초회 용량은 1일 1회 아토르바스타틴으로서 5mg 또는 10 mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 5 ~ 80 mg의 용량범위로 투여한다.

이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량조정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.

치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.

신장에 환자 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에

영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.

고령자 : 70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

(주)유한양행, 충청북도 청주시 청원구 오창읍 연구단지로 219

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

아토르바스타틴칼슘 [DMF 등록번호 : 20160429-132-H-300-36(4)]

- 제조원 : Biocon Limited(Site-2)

- 소재지 : Biocon Special Economic zone, Plot Nos. 2, 3, 4 & 5, Phase IV, Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bengaluru, 560099, Karnataka, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 해당사항 없음

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 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	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.12.26.	-	-	GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료 의약품 사용
보완요청 일자		2023.1.27.	2023.1.27.		
보완접수 일자		2023.4.7.	2023.4.7.		
최종처리 일자	2023.5.18.				

[붙 임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분
 - Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→ 단일제),
 - 5. 새로운 용법·용량 의약품

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																	
		1	2																3				4					5			6		7	8	비 고
			가								나								가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	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	가	나			
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	△	○	×	○	○	주3, 주4	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○			
면제사유	* 동 규정 제28조제4항에 따라 효력 시험자료 면제																																		

- 제출자료 목록
 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 3. 안정성에 관한 자료
 6. 임상시험성적에 관한 자료
 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 국내 기 허가된 아토르바스타틴 단일제(리피토정 10, 20, 40, 80 mg) 또는 에제티미브/아토르바스타틴 복합제(아토젯정 10/10, 10/20, 10/40, 10/80mg)를 근거로 아토르바스타틴 5mg 함유 저함량 제제를 개발하고자 함
 - 국내 기 허가된 아토르바스타틴 단일제 또는 에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 근거로 추가적인 독성 시험 및 약리작용에 관한 시험은 요구되지 않을 것으로 사료됨
- 임상시험성적에 관한 자료
 - 아토르바스타틴 5mg에 대한 생체이용률 자료: 아토르바스타틴 5mg에 대한 생체이용률 자료는 기 허가된 자사 생동성 입증품목인 아토르바스타틴 20mg 고함량제제와 비교용출시험자료로 같음함
(의약품의 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표 1] 주4 참고)
※ 비교용출시험자료 : 약효동등성과 검토회신(적합)
 - 3상 임상시험 : 원발성 고콜레스테롤 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 아토르바스타틴 5mg 투여군 및 에제티미브 10mg 투여군의 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율(%) (LS Mean)(주 분석군인 FAS)은 -28.16%, -18.45%였으며, 아토르바스타틴 5mg 투여군이 에제티미브 10mg 투여군 대비 우월성을 입증하였음(군간 차이는 -9.72%[95% 신뢰구간(CI) -15.70, -3.73], $p=0.0017$). PPS 군에서도 동일한 경향성을 보였음
- 신청 허가사항과 관련하여,
 - 효능효과, 용법용량: 3상 임상시험 결과 및 기 허가품목과의 용법·용량 상관성(동등성)을 확인할 수 있는 자료로 제출한 비교용출시험자료를 고려하여 인정가능함
 - 사용상 주의사항: 기 허가품목과 유사하게 신청되었고, '이상반응', '전문가를 위한 정보'항에는 제3상 임상 시험에 대한 정보를 반영하였으나, 제출한 임상시험 결과 및 국내외 유사제제 허가사항 등을 고려하여 일부 누락된 내용을 추가하고, 의미 명확화를 위해 문구 시정 필요함

[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
- 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

- SAE: Serious Adverse Events
- TC: Total Cholesterol
- TEAE: Treatment Emergent Adverse Event
- TG: Triglyceride
- TLC: Therapeutic Lifestyle Changes
- Tmax: Time to maximum plasma concentration
- $t_{1/2}$: Terminal elimination half-life

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 아토르바정5밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)
- 약리작용 기전(신청 사용상의 주의사항 참조) :
 - 아토르바스타틴 : HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 환원효소 저해제로, 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.
- 신청 효능효과 및 용법용량:

주성분	아토르바스타틴칼슘삼수화물 5.425mg(아토르바스타틴으로서 5 mg)
효능효과	고지혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증 (Fredrickson Type IIa 및 IIb 형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
용법용량	아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다. 고지혈증 권장 초회 용량은 1일 1회 아토르바스타틴으로서 5mg 또는 10 mg 이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 5 ~ 80 mg 의 용량범위로 투여한다. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량조정 후, 2 ~ 4 주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다. 신장에 환자 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다. 고령자 : 70 세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이상지질혈증(dyslipidemia)은 혈액 내 지질 성분이 증가되어 있는 상태를 의미한다. 혈중 지질의 종류로는 콜레스테롤(cholesterol), 중성지방(트리글리세리드, triglyceride), 인지질(phospholipid) 등이 있으며, 혈액 내에서는 단백질과 결합한 지질단백(lipoprotein)의 형태로 존재한다. 지질단백은 각 지질 성분의 비율에 따라 초저밀도지질단백(very-low-density-lipoprotein, VLDL), 저밀도지질단백(low-density-lipoprotein, LDL), 고밀도지질단백(high-density-lipoprotein, HDL) 등으로 구분된다. LDL 콜레스테롤은 VLDL 콜레스테롤에서 유래하며, LDL 콜레스테롤 수치가 높을수록 동맥경화증과 각종 심혈관질환의 위험이 높아진다. HDL 콜레스테롤은 혈액 중에 있는

콜레스테롤을 제거하는 역할을 한다. 흔히 이상지질혈증과 고지혈증(hyperlipidemia)이 혼용되지만, 엄밀히 말하면 고지혈증은 혈중에 콜레스테롤과 중성지방이 증가된 상태를 말하고, 이상지질혈증은 콜레스테롤과 중성지방 등의 지질 상승뿐 아니라 HDL이 감소한 상태까지 포함한다. (약물백과(이상지질혈증약). 약학정보원)

- 국내 치료지침에서는 심혈관계 위험요인들의 유무를 판단하여, 위험 수준 및 LDL 콜레스테롤 농도에 따라 치료 기준을 차등 설정하고 있으며, 이상지질혈증의 기본적인 치료는 생활습관 교정이나, 위험도 분류 기준에 따라 LDL-콜레스테롤 및 Non-HDL 콜레스테롤의 목표치 달성을 위해 약물 요법을 시행한다.
- 국내에서 진행되었던 Korea Heart Study(KHS) 연구에서는 이상지질혈증을 심뇌혈관계 질환에 가장 영향을 많이 미치는 위험인자 중 하나로 제시하였다. 여러 진료지침 및 가이드라인에서도 심뇌혈관질환의 예방과 치료를 위해 이상지질혈증 관리의 중요성을 강조하며 두 질환의 연관성을 명확히 밝히고 있다. 국민건강통계에 의하면 심뇌혈관질환 위험인자 중 고혈압 유병률과 흡연률 감소는 지난 10년간 정체되어 있는 반면, 당뇨병과 이상지질혈증 유병률은 2018년 기준 각각 13.8%, 38.4%로 꾸준한 증가를 보이고 있다. (Diabetes Fact Sheet 2020. 대한당뇨병학회, Dyslipidemia Fact Sheet 2020. KSoLA)
- 이상지질혈증은 초기증상이 거의 없고, 방치할 경우 고혈압, 죽상경화증 및 심근경색증, 뇌졸중 등 심혈관질환으로 이어질 수 있는 선행질환이라는 점이 위험하다. 최근 과거에 비해 고콜레스테롤혈증의 인지율과 치료율이 증가하고 있는 점은 고무적이나, 여전히 50세 미만의 인지율 및 치료율은 20-30% 정도로 낮은 실정으로 지속적인 지질 관리가 치료목표 달성에 중요한 요인이 되고 있다.(이상지질혈증 치료지침 제4판. 한국지질·동맥경화학회. 2018) 따라서 대표적인 사망질환인 심혈관질환을 치료 또는 예방하기 위해서는 혈중 지질 농도의 적절한 조기 관리 및 지속적인 치료가 필요하다.
- 여러 문헌(이상지질혈증 치료지침. 이상지질혈증 치료지침 제정위원회 2015/ Cholesterol Lowering Effects of Low-dose Statins in Korean Patients. JLA 2014; 3(1): 21-28.)에 따르면 동일 스타틴 용량에서 한국인은 서양인에 비해 콜레스테롤 저하 효과가 크고, LDL 콜레스테롤 강하율이 더 높은 경향이 있어 저용량의 스타틴 사용이 매우 효과적일 수 있음을 제시하고 있다. 또한, 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 연구(Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2010; 15(2): 167-174.)에서 Atorvastatin 20mg 단일 투여와 Atorvastatin 5mg/Ezetimibe 5mg 병용 투여 결과 각각 $-45\pm12\%$, $-50\pm8\%$ 로 유사한 LDL 콜레스테롤 감소율을 보였다.
- 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 12개월 간의 연구(Journal of atherosclerosis and thrombosis, (2015)29520.) 결과 Atorvastatin 5mg를 투여한 군에서 LDL 콜레스테롤 감소율은 29.2%이었으며, 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 6주 동안 Atorvastatin 투여 용량에 따른 지질개선 효과를 본 연구(Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, (1995) 15(5), 678-682.)에서 Atorvastatin 5mg를 투여한 군에서 기저치 대비 LDL 콜레스테롤 감소율은 29%이었다.
- 상기 연구 결과들을 토대로 아시아인은 서양인에 비해 보다 낮은 스타틴 용량으로 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는 경향이 있으며, 저용량의 Atorvastatin과 Ezetimibe 병용 투여 시 Atorvastatin 고용량 투여와 유사한 지질 개선 효과를 보였다. 이는 기허가된 용량보다 저용량의 제제를 투여함으로 유효성과 안전성을 개선하여 환자에게 투여할 수 있음을 의미한다. 이에 아토르바스타틴(Atorvastatin 5mg)를 함유한 저용량 단일제인 AD-221A 5mg을 개발하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이상지질혈증 진단/분류 기준[이상지질혈증 진료지침(제5판, 2022.11) 참고]

표 2-1. 한국인의 이상지질혈증 분류 기준	
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	
매우 높음	≥190
높음	160-189
경계	130-159
정상	100-129
적정	<100
총콜레스테롤 (mg/dL)	
높음	≥240
경계	200-239
적정	<200
중성지방 (mg/dL)	
매우 높음	≥500
높음	200-499
경계	150-199
적정	<150
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	
낮음	≤40
높음	≥60

- 이상지질혈증 약물요법[이상지질혈증 진료지침(제5판, 2022.11) 참고]

LDL 콜레스테롤 목표치 권고안		
내용	권고등급	근거수준
관상동맥질환이 있는 환자는, 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
급성심근경색증이 발생한 경우, 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.	I	A
심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
표적장기손상이나 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자를 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 55 mg/dL 미만 감소시키는 것을 선택적으로 고려한다.	IIa	B
죽상경화성 심혈관질환이나 주요 위험인자가 있는 가족성고콜레스테롤혈증 성인 환자는 LDL 콜레스테롤 농도 55 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 고려한다.	IIa	C
뇌혈관질환(죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작), 말초동맥질환, 경동맥질환, 복부대동맥류가 있는 환자는 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
유병기간이 10년 이상이거나 주요 심혈관질환 위험인자 또는 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m ² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대)을 동반한 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 70 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	B
유병 기간이 10년 미만이고 주요 심혈관질환 위험인자를 동반하지 않은 당뇨병 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 100 mg/dL 미만으로 감소시키는 것을 권고한다.	I	A
죽상경화성 심혈관질환이 없는 가족성고콜레스테롤혈증 성인 환자는 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 고려한다.	IIa	C
투석 전 만성콩팥병 3-5단계의 환자에서 심뇌혈관계질환의 위험을 낮추기 위해 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 권고한다.	I	A
만성콩팥병 1-2단계의 환자에서 연령, 당뇨병, 관상동맥병과 허혈성 뇌졸중 기왕력 및 심혈관질환 위험도에 따라 스타틴 또는 스타틴+콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용치료를 고려한다.	IIa	A
LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 2개 이상인 경우, LDL 콜레스테롤 농도를 130 mg/dL 미만으로 낮출 것을 고려한다.	IIa	B
가족성고콜레스테롤혈증 소아 환자는 LDL 콜레스테롤 농도를 135 mg/dL 미만으로 낮출 것을 고려한다.	IIa	C
LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 1개 이하인 경우, LDL 콜레스테롤 농도를 160 mg/dL 미만으로 낮출 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우, 고지혈증을 일으키는 다른 원인[담도폐쇄(biliary obstruction), 신증후군(nephrotic syndrome), 갑상선기능저하증(hypothyroidism), 임신, glucocorticoid, cyclosporin 등의 투약]이 있는지에 대해서 확인하고 교정하는 것을 권고한다.	I	B
주요 위험인자 및 이차적인 원인이 없는 상태에서 LDL 콜레스테롤 농도를 190 mg/dL 미만으로 낮출 것을 권고한다.	I	A

고중성지방혈증 치료 권고안

내용	권고등급	근거수준
혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상으로 상승되어 있는 경우 우선 체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취 등 생활습관 요인들을 확인하고 교정하는 것을 권고한다.	I	B
혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승되는 경우, 중성지방을 증가시킬 수 있는 이차적인 원인[체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성콩팥병, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 임신, 에스트로겐, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력] 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것을 권고한다.	I	A
중성지방농도가 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 췌장염을 예방하기 위해 피브린산 유도체나 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 시작하는 것을 고려한다.	IIa	A
생활습관 개선 후에도 중성지방 농도가 200-499 mg/dL 이면서 LDL 콜레스테롤이 동반되어 상승되어 있는 경우, 일차적으로 LDL 콜레스테롤 농도를 목표치까지 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.	I	A
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	E

표 2-4. 심혈관 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤의 목표치

위험도	LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	non-HDL 콜레스테롤 (mg/dL)
관상동맥질환 ¹⁾ *	< 55	< 85
죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작* 경동맥질환* 말초동맥질환* 복부대동맥류* 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 또는 표적장기손상을 동반한 경우) ²⁾	< 70	< 100
당뇨병(유병기간 10년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 가 없는 경우)	< 100	< 130
중등도 위험군(주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 2개 이상)	< 130	< 160
저위험군(주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 1개 이하)	< 160	< 190

* LDL 콜레스테롤 기저치 대비 50% 이상 감소 시키는 것을 동시에 권고

¹⁾ 연령(남자 ≥45세, 여자 ≥55세), 조기 심혈관질환 발생 가족력, 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치 (<40 mg/dL)

²⁾ 급성심근경색증은 기저치 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 스타틴을 투약

³⁾ 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병[추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만], 망막병증, 신경병증, 좌심실비대) 또는 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자¹⁾를 동반한 당뇨병의 경우, LDL 콜레스테롤 목표치 <55 mg/dL 선택적 고려 가능

표 2-5. 위험도 및 LDL 콜레스테롤 농도에 따른 치료의 기준

위험도	LDL 콜레스테롤 농도(mg/dL)					
	< 55	55-69	70-99	100-129	130-159	≥ 160
관상동맥질환 ¹⁾ *	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작* 경동맥질환* 말초동맥질환* 복부대동맥류* 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 또는 표적장기손상을 동반한 경우) ²⁾	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
당뇨병(유병기간 10년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 가 없는 경우)	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
중등도 위험군 ³⁾ (주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 2개 이상)	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
저위험군 ³⁾ (주요 심혈관질환 위험인자 ²⁾ 1개 이하)	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작

*LDL 콜레스테롤 기저치 대비 50% 이상 감소 시키는 것을 동시에 권고

¹⁾연령(남자 ≥45세, 여자 ≥55세), 조기 심혈관질환 발생 가족력, 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치(<40 mg/dL)

²⁾ 급성심근경색증은 기저치 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약

³⁾ 표적장기손상(알부민뇨, 만성콩팥병(추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만), 망막병증, 신경병증, 좌심실비대) 또는 3개 이상의 주요 심혈관질환 위험인자²⁾를 동반한 당뇨병의 경우 선택적 고려 가능

³⁾ 중등도 위험군과 저위험군의 경우는 수주 혹은 수개월 동안 생활습관 관리를 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높을 때 스타틴 투약을 고려

(하략)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기 허가 고함량 단일제 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인현황

연번	단계	임상시험 제목	승인일
1	1상	건강한 성인 자원자를 대상으로 AD-221A 및 AD-221B의 병용투여와 AD-221 단독투여 시 안전성과 약동학을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계에서의 제 1상 임상시험	2021.12.8.
2	3상	원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AD-221과 AD-221A의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 다기관 제 3상 임상시험	2021.7.15.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명 (INN)	분자식	구조식
아토르바스타틴칼슘삼수화물	Atorvastatin Calcium	$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$ (mw 1209.41)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☒ 기타)
☒ 건조감량/강열감량/수분 ☐ 강열잔분/회분/산불용성회분
☐ 특수시험 ☒ 기타시험 (입자도) ☒ 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
☒ 봉해/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

- DMF 등록사항에 따름

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	병 HDPE, 마개 HDPE	기준 내 적합
가속시험	40℃/75%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2022.10.13. 품목허가(임상시험 포함) 접수 알림[애드파마주식회사, 애드아토정5밀리그램 → 1차 보완 후 주관사 품목 변경 (주)유한양행, 아토르바정5밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)]
- 2022.12.19. 품목허가 신청 의약품의 임상시험 평가 결과 알림 (고위험 임상시험에 미해당, 실태조사 대상 아님)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적에 관한 자료: 총 2건(제3상 1건)
 - 비교용출시험자료 1건 제출(약효동등성과 검토)

단계	시험번호	시험목적	시험디자인	시험약 용량	시험대상자	투여 기간
3상	AD-221P3	AD-221과 AD-221A의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관, 제3상 임상시험	무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제3상	TLC(최소 4주) 치료기간(8주): 1일 1회 4정, 경구투여 - 시험약1(AD-221): AD-221 10/5mg 1정 + 나머지 각 위약 3정, - 시험약2(AD-221A): AD-221A 5mg 1정 +	원발성 고콜레스테롤혈증 환자 290명 (277명 완료, FAS 285,	8주

단계	시험번호	시험목적	시험디자인	시험약 용량	시험대상자	투여 기간
				나머지 각 위약 3정, - 대조군(AD-221B): 이지트롤정 10mg 1정 + 나머지 각 위약 3정, -탐색적 대조군(AD-221C): 리피토정 10mg 1정 + 나머지 각 위약 3정	PPS 256)	

AD-221 : 에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg(애드타미브정 10/5mg, 애드파마주식회사)
AD-221A : 아토르바스타틴 5mg (애드아토정5밀리그램, 애드파마주식회사(임상시험 진행 품목))
※ 1차 보완 후 주관사 품목 변경하고, 관련자료를 (주)유한양행, 아토르바정5밀리그램에 하여함(최종 허가품목)
AD-221B : 에제티미브 10mg (이지트롤정10mg, 한국오가논(주))
AD-221C : 아토르바스타틴 10mg(리피토정10밀리그램, 비아트리스코리아(주))

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과																																				
3상	[AD-221P3] (2021.11.16.-2022.06.08.) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AD-221(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg)과 AD-221A(아토르바스타틴 5mg)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 다기관, 제3상 임상시험 (Ver1.0, 2022.08.24.)					[임상 설계] 치료적 생활습관 교정 (TLC) Randomization Placebo(Run-in Period) AD-221: Atorvastatin 5mg/Ezetimibe 10mg AD-221A: Atorvastatin 5mg AD-221B: Ezetimibe 10mg AD-221C: Atorvastatin 10mg Screening 4W* wash-out Treatment period(Double blind) Visit 1 [-6W~-4W -7days] Screening Visit 2 [DAY 0] Baseline Visit 3 [4W(D28) ± 7days] Visit 4 [8W(D56) ± 7days] End of Study *Fibrate 경우 6W Wash-out(4W Run-in Period 포함) [유효성 평가결과] (주분석군 FAS) LS Mean difference (95% CI) 우월성 입증 - 1차 유효성 평가변수 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율 1) Part 1: 기저치 대비 임상시험용의약품 투여 8주 시점의 AD-221A(아토르바스타틴 5mg)군과 AD-221B(에제티미브 10mg)군의 LDL-C 변화율(%) : AD-221A에서 AD-221B군 대비 통계적 유의성 입증(p=0.0017) 2) Part 2: ① 기저치 대비 임상시험용의약품 투여 8주 시점의 AD-221(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg)군과 AD-221A(아토르바스타틴 5mg)군의 LDL-C 변화율(%) : AD-221에서 AD-221A군 대비 통계적 유의성 입증(p<0.0001) ② 기저치 대비 임상시험용의약품 투여 8주 시점의 AD-221(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg)군과 AD-221B(에제티미브 10mg)군의 LDL-C 변화율(%) : AD-221에서 AD-221B군 대비 통계적 유의성 입증(p<0.0001) <table><tr><th colspan="3" rowspan="3">FAS</th><th colspan="2">Part 1</th><th colspan="4">Part 2</th></tr><tr><th colspan="2">A5 vs E10</th><th colspan="2">E10/A5 vs A5</th><th colspan="2">E10/A5 vs E10</th></tr><tr><th>LS Mean difference ±SE (95% CI)</th><th>P-value</th><th>LS Mean difference ±SE (95% CI)</th><th>P-value</th><th>LS Mean difference ±SE (95% CI)</th><th>P-value</th></tr><tr><td rowspan="2">1차</td><td rowspan="2">LDL-C</td><td>4주</td><td>-12.98±2.46 (-17.84, -8.11)</td><td><.0001</td><td>-17.43±2.45 (-22.29, -12.58)</td><td><.0001</td><td>-30.36±2.00 (-34.30, -26.41)</td><td><.0001</td></tr><tr><td>8주</td><td>-9.72±3.03 (-15.70, -3.73)</td><td>0.0017</td><td>-21.12±2.97 (-27.00, -15.24)</td><td><.0001</td><td>-30.71±1.97 (-34.61, -26.80)</td><td><.0001</td></tr></table>	FAS			Part 1		Part 2				A5 vs E10		E10/A5 vs A5		E10/A5 vs E10		LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value	LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value	LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value	1차	LDL-C	4주	-12.98±2.46 (-17.84, -8.11)	<.0001	-17.43±2.45 (-22.29, -12.58)	<.0001	-30.36±2.00 (-34.30, -26.41)	<.0001	8주	-9.72±3.03 (-15.70, -3.73)	0.0017	-21.12±2.97 (-27.00, -15.24)	<.0001	-30.71±1.97 (-34.61, -26.80)	<.0001
FAS			Part 1		Part 2																																						
			A5 vs E10		E10/A5 vs A5					E10/A5 vs E10																																	
			LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value	LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value	LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value																																			
1차	LDL-C	4주	-12.98±2.46 (-17.84, -8.11)	<.0001	-17.43±2.45 (-22.29, -12.58)	<.0001	-30.36±2.00 (-34.30, -26.41)	<.0001																																			
		8주	-9.72±3.03 (-15.70, -3.73)	0.0017	-21.12±2.97 (-27.00, -15.24)	<.0001	-30.71±1.97 (-34.61, -26.80)	<.0001																																			

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과

6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

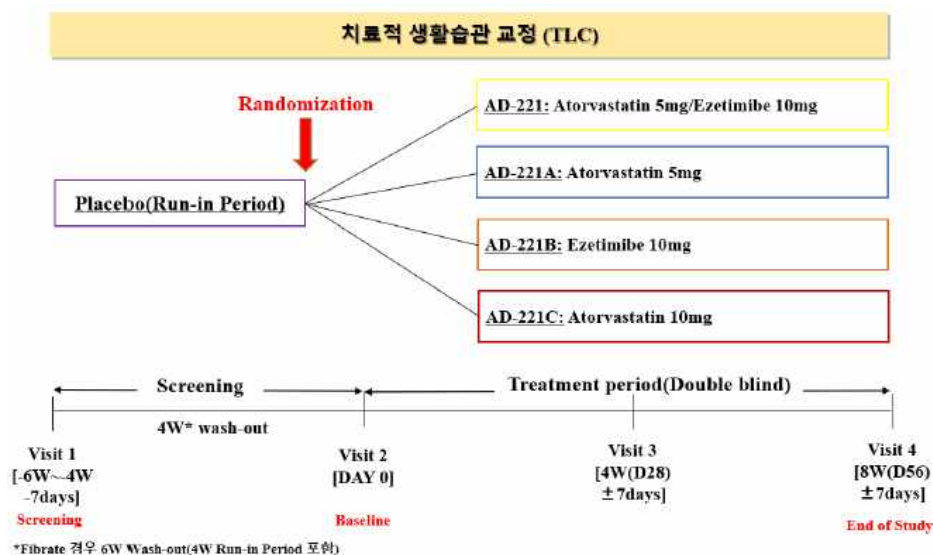
- 제3상 임상시험 1건 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[AD-221P3] (2021.11.16.-2022.06.08.)

원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AD-221(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg)과 AD-221A(아토르바스타틴 5mg)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관, 제3상 임상시험(Ver1.0, 2022.08.24.)

- 임상시험 책임연구자: 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과, 이상학 교수
- 임상시험 일차목적: 원발성 코콜레스테롤혈증 환자에서 투여 8주 후
 - AD-221B 대비 AD-221A의 LDL-C 변화율에 대한 우월성을 입증하고자 함
 - AD-221A 및 AD-221B 대비 AD-221의 LDL-C변화율에 대한 우월성을 입증하고자 함
- 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, 위험군/초고위험군)하여 4개의 투여군에 무작위배정(1:1:1:1) 하였음
- 치료기간(8주): 배정된 투여군에 해당하는 임상약을 8주 동안 1일 1회, 총 4정씩 경구 투여하고, 4주 간격으로 시험기관에 방문하여 유효성 및 안전성 평가를 실시하였으며, 임상시험 전 기간에 걸쳐 TLC를 실시하였음

주요 선정기준:

스크리닝(V1) 시점 선정기준

- 서면 동의일 기준 만 19세 이상 성인 남녀
- Visit 1(스크리닝)에서 원발성 고콜레스테롤혈증이 확인된 환자
- Visit 1(스크리닝) 검사에서 LDL-C $\leq$ 250 mg/dL, TG $<$ 400 mg/dL인 자
- 본 임상시험에 자발적으로 참여할 것에 서면 동의한 환자

무작위 배정시점(V2) 시점 선정기준

- 1) 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	$160 \leq \text{LDL-C} \leq 250 \text{ mg/dL}$	$130 \leq \text{LDL-C} \leq 250 \text{ mg/dL}$	$100 \leq \text{LDL-C} \leq 250 \text{ mg/dL}$	$70 \leq \text{LDL-C} \leq 250 \text{ mg/dL}$
	$\text{TG} < 400 \text{ mg/dL}$			

1) 저위험군 위험인자

- ① 다음 주요위험인자* 중 1개 이하

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

2) 중등도 위험군 위험인자

- ① 다음 주요위험인자* 중 2개 이상

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

3) 고위험군 위험인자

- ① 경동맥질환(유익한 경동맥 협착이 확인된 경우)

- ② 복부동맥류

- ③ 당뇨병

4) 초고위험군 위험인자

- ① 관상동맥질환

- ② 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작

- ③ 말초동맥질환

- 2) 무작위배정 시점에 선정/제외 기준 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-221	AD-221 1정 + AD-221A 위약 1정 + AD-221B 위약 1정 + AD-221C 위약 1정	◆○□△	◆: AD-221(Ezetimibe 10mg/Atorvastatin 5mg)정 ●: AD-221A(Atorvastatin 5mg)정 ■: AD-221B(Ezetimibe 10mg)정 ▲: AD-221C(Atorvastatin 10mg)정
AD-221A	AD-221 위약 1정 + AD-221A 1정 + AD-221B 위약 1정 + AD-221C 위약 1정	◇●□△	
AD-221B	AD-221 위약 1정 + AD-221A 위약 1정 + AD-221B 1정 + AD-221C 위약 1정	◇○■△	◇: AD-221(Ezetimibe 10mg/Atorvastatin 5mg)정 위약 ○: AD-221A(Atorvastatin 5mg)정 위약 □: AD-221B(Ezetimibe 10mg)정 위약 △: AD-221C(Atorvastatin 10mg)정 위약
AD-221C	AD-221 위약 1정 + AD-221A 위약 1정 + AD-221B 위약 1정 + AD-221C 1정	◇○□▲	

- 임상시험용의약품(위약 생략)

구분	시험약 1	시험약 2	대조약	탐색적 대조약
코드명	AD-221	AD-221A	AD-221B	AD-221C
제품명	에드타미브 10/5밀리그램	에드아토정5밀리그램 → 아토르바정5밀리그램	이지트톨정	리피토정10mg
업체명	에드파마주식회사	에드파마주식회사 (임상시험 주관) → (주)유한양행(허가신청 1차 보완후 주관사로 변경)	한국 오가논(주)	비아트리스코리아(주)
주성분	에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg	아토르바스타틴 5mg	에제티미브 10mg	아토르바스타틴 10mg
배치번호	21001	21001	T039455	EN5772

- 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-221B) 대비 시험군2(AD-221A)의 우월성 검정
- 2단계: 대조군(AD-221B) 및 시험군2(AD-221A) 대비 시험군1(AD-221)의 우월성 검정(시험군1 vs 대조군, 시험군1 vs 시험군2)

- 분석 결과:

· 군간 비교를 위해 MMRM(Mixed effect Models for Repeated Measures)을 실시,
Fixed effect는 투여군[Part 1: (AD-221A, AD-221B), Part 2: (AD-221, AD-221A), (AD-221, AD-221B)],
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-221A - AD-221B); Part 2: (AD-221 - AD-221A), (AD-221 -
AD-221B)]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⁺ 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: 시험군1(AD-221) vs 탐색적 대조군(AD-221C, 아토르바스타틴10mg)에 대한 1차 및 2차 평가변수에 대한 군간 차이 비교

- | Study | | | | |
|-------|------------|----|---------------------------------|----|
| Study | Dose Group | N | Mean % Change from the Baseline | SD |
| 1 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 2 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 3 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 4 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 5 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 6 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 7 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 8 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 9 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 10 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 11 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 12 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 13 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 14 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 15 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 16 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 17 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 18 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 19 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 20 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 21 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 22 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 23 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 24 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 25 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 26 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 27 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 28 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 29 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 30 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 31 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 32 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 33 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 34 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 35 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 36 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 37 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 38 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 39 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 40 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 41 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 42 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 43 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | 10 | 10 | 10 |
| 44 | Low | 10 | 10 | 10 |
| | High | | | |

- 참여 대상자 수
 - 무작위배정 된 대상자 수 : 290명
 - 치료기 임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 시험대상자 수: 289명
 - 완료한 대상자 수: 277명
 - 중도탈락한 대상자 수: 13명
- 분석군
 - FAS 분석군: 285명(일차 유효성 평가 미실시 4명)
 - PPS 분석군: 256명[중도탈락 8명, 중대한 임상시험계획서 위반(일차 유효성 평가 Visit window 위반) 9명, ‘기타-심혈관계 위험군 그룹배정 오류’ 6명, ‘기타-TLC 미준수’ 및 ‘복약순응도 80% 미만’ 각 3명, ‘무작위배정 오류’ 1명] 22명으로 총 29명(중복집계 1명) 제외]

Table 11.1 분석군 현황 (Randomized set)

	AD-221 N=72	AD-221A N=73	AD-221B N=74	AD-221C N=71	Total N=290
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Randomized Set, n	72	73	74	71	290
Safety set	72(100.00)	73(100.00)	74(100.00)	70(98.59)	289(99.66)
Safety set 제외 사유	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.41)	1(0.34)
- 치료기 임상시험용 의약품 미투여	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.41)	1(0.34)
Full Analysis Set(FAS)	70(97.22)	72(98.63)	74(100.00)	69(97.18)	285(98.28)
FAS 제외 사유	2(2.78)	1(1.37)	0(0.00)	1(1.41)	4(1.38)
- 치료기 임상시험용 의약품 투여 후 베이스라인 이후 일차 유효성 평가 결과 누락	2(2.78)	1(1.37)	0(0.00)	1(1.41)	4(1.38)
Per Protocol Set(PPS)	65(90.28)	63(86.30)	67(90.54)	61(85.92)	256(88.28)
PPS 제외 사유	5(6.94)	9(12.33)	7(9.46)	8(11.27)	29(10.00)
- 중도탈락	3(4.17)	0(0.00)	3(4.05)	2(2.82)	8(2.76)
- 일차 유효성 평가 visit window 위반	0(0.00)	6(8.22)	3(4.05)	0(0.00)	9(3.10)
- 무작위배정 오류	0(0.00)	1(1.37)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.34)
- 복약순응도 80% 미만	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(4.23)*	3(1.03)
- 기타-TLC 미준수	1(1.39)	1(1.37)	0(0.00)	1(1.41)*	3(1.03)
- 기타-심혈관계 위험군 그룹배정 오류	1(1.39)	1(1.37)	1(1.35)	3(4.23)	6(2.07)

n=Number of subjects

%=n/Number of Randomized set*100

*중복집계

- 치료기 동안의 임상시험용 의약품의 총 투여 기간(Safety set): 289명

- 복약 순응도

Table 11.5 임상시험용 의약품 복약순응도 (Safety set)

	AD-221 N=72	AD-221A N=73	AD-221B N=74	AD-221C N=70	Total N=289
Baseline~Visit 4					
복약순응도(%)					
n	72	73	74	70	289
Mean±SD	97.57±6.27	98.30±2.83	97.58±5.96	96.20±10.58	97.43±6.93
Median	99.21	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	48.28, 100.00	86.57, 103.64	65.22, 100.00	37.50, 116.67	37.50, 116.67

<유효성 평가 결과>

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

- Part 1) AD-221A(A5)의 AD-221B(E10) 대비 LDL-C 변화율(%) 우월성 검정

- 주분석군 FAS 결과: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 평균 변화율(LS Mean $\pm$ SE)가 A5는 $-28.16\pm 2.66\%$, E10이 $-18.45\pm 2.63\%$ 이었음. 투여군간 LDL-C 변화율 차이에 대한 LS Mean Difference $\pm$ SE)는 $-9.72\pm 3.03\%$ (95% CI $-15.70, -3.73$)로, AD-221B군 대비 AD-221A군에 서 더 큰 LDL-C 변화율의 감소를 보였으며, 이는 통계적으로 유의하였음($p=0.0017$). (MMRM 분석 결과)

- PPS 결과:

- Part 2) AD-221(E10/A5)의 AD-221B(E10) 및 AD-221A(A5) 대비 LDL-C 변화율(%) 우월성

검정

(1) AD-221(E10/A5) vs AD-221A(A5)

- 주분석군 FAS 결과: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 평균 변화율(LS Mean $\pm$ SE)가 E10/A5가 $-51.08\pm 2.65\%$, A5가 $-29.97\pm 2.62\%$ 이었음. 투여군간 LDL-C 변화율 차이에 대한 LS Mean Difference $\pm$ SE)는 $-21.12\pm 2.97\%$ (95% CI $-27.00, -15.24$)로, AD-221A(A5)군 대비 AD-221군(E10/A5)에 서 더 큰 LDL-C 변화율의 감소를 보였으며, 이는 통계적으로 유의하였음($p<0.0001$).

- PPS 결과:

(2) AD-221(E10/A5) vs AD-221B(E10)

- 주분석군 FAS 결과: 기저치 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 평균 변화율(LS Mean $\pm$ SD)가 E10/A5가 $-50.28\pm 1.85\%$, E10이 $-19.57\pm 1.82\%$ 이었음. 투여군간 LDL-C 변화율 차이에 대한 LS Mean Difference $\pm$ SE)는 $-30.71\pm 1.97\%$ (95% CI $-34.61, -26.80$)로, AD-221B(E10)군 대비 AD-221군(E10/A5)에 서 더 큰 LDL-C 변화율의 감소를 보였으며, 이는 통계적으로 유의하였음($p<0.0001$).

- PPS 결과:

<Table 11.6 기저치 대비 임상시험용 의약품 투여 8주 시점의 LDL-C 변화율 (주분석군 FAS)>

Table 11.6 기저치 대비 임상시험용 의약품 투여 8주 시점의 LDL-C 변화율 (AD-221, AD-221A, AD-221B) (FAS)

	AD-221 N=70	AD-221A N=72	AD-221B N=74
Baseline			
n	70	72	74
Mean±SD	159.91±38.94	156.75±32.71	156.34±34.84
Median	156.00	162.00	153.50
Min, Max	84.00, 318.00	88.00, 237.00	79.00, 246.00
Week 8(Visit 4)			
n	67	66	68
Mean±SD	79.25±21.10	109.44±30.70	125.94±27.50
Median	81.00	106.50	125.00
Min, Max	37.00, 130.00	56.00, 187.00	71.00, 196.00
% Change(Week 8(Visit 4) - Baseline)			
n	67	66	68
Mean±SD	-49.16±10.04	-27.89±23.03	-18.70±13.49
Median	-50.52	-30.43	-21.09
Min, Max	-66.67, -24.27	-60.56, 110.11	-41.29, 22.92
MMRM result at Week 8 (1)			
LS mean±SE		-28.16±2.66	-18.45±2.63
Difference between LS mean±SE		-9.72±3.03	
95% Confidence Interval of LS Mean Difference		-15.70, -3.73	
p-value		0.0017	
MMRM result at Week 8 (2)			
LS mean±SE	-51.08±2.65	-29.97±2.62	
Difference between LS mean±SE	-21.12±2.97		
95% Confidence Interval of LS Mean Difference	-27.00, -15.24		
p-value	<.0001		
MMRM result at Week 8 (3)			
LS mean±SE	-50.28±1.85		-19.57±1.82
Difference between LS mean±SE	-30.71±1.97		
95% Confidence Interval of LS Mean Difference	-34.61, -26.80		
p-value	<.0001		

(1) Part 1.AD-221A군과 AD-221B군의 비교

(2) Part 2.AD-221군과 AD-221A군의 비교

(3) Part 2.AD-221군과 AD-221B군의 비교

Difference between LS mean: (1)=AD-221A-AD-221B, (2)=AD-221-AD-221A, (3)=AD-221-AD-221B

p-value from MMRM(Mixed effect Models for Repeated Measures)

MMRM (Fixed effect: 투여군, 방문, 심혈관계 위험인자에 따른 위험군 분류(중화그룹), 기저치 값, 방문과 투여군)

Category	Current government	Previous governments
Responsible for the crisis	85%	15%
Not responsible for the crisis	15%	85%

FAS		△Mean±SD(%)			A5 vs E10				E10/A5 vs A5				E10/A5 vs E10			
					LS Mean±SE		LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value	LS Mean±SE		LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value	LS Mean±SE		LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value
		E10/A5	A5	E10	A5	E10			E10/A5	A5			E10/A5	E10		
LDL-C	4주															
	8주															
TC	4주															
	8주															
HDL-C	4주															
	8주															
TG	4주															
	8주															
Non-HDL-C	4주															
	8주															
LDL-C/HDL-C	4주															
	8주															
TC/HDL-C	4주															
	8주															
Apo B	4주															
	8주															

Apo AI	4주	
	8주	
Lipoprotei n(a)	4주	
	8주	

FAS	위험도 분류		달성률 n(%)			odds ratio* (95% CI)		
			E10/A5 (n=70)	A5 (n=72)	E10 (n=74)	A5 vs E10	E10/A5 vs A5	E10/A5 vs E10
LDL 치료 목표 달성률	4주 **	Group 1 (저위험군)						
		Group 2 (중등도 위험군)						
		Group 3 (고위험군 & 초고위험군)						
		Total						
	8주	Group 1 (저위험군)						
		Group 2 (중등도 위험군)						
		Group 3 (고위험군 & 초고위험군)						
		Total						

• 탐색적 분석결과: 참조 대조군과의 비교결과 요약자료

-	
-	

FAS		△Mean±SD(%)		E10/A5 vs A10			
				LS Mean±SE		LS Mean difference ±SE (95% CI)	P-value
		E10/A5	A10	E10/A5	A10		
LDL-C	4주						
	8주						
TC	4주						
	8주						
HDL-C	4주						
	8주						
TG	4주						
	8주						
Non-HDL-C	4주						
	8주						
LDL-C/ HDL-C	4주						
	8주						
TC/ HDL-C	4주						
	8주						
Apo B	4주						
	8주						
Apo AI	4주						
	8주						
Lipoprotein(a)	4주						
	8주						

FAS	위험도 분류		달성률 n(%)		odds ratio* (95% CI)
			E10/A5 (n=72)	A10 (n=69)	E10/A5 vs A10
LDL 치료 목표 달성률	4주**	Group 1 (저위험군)			
		Group 2 (중등도 위험군)			
		Group 3 (고위험군& 초고위험군)			
		Total			
	8주	Group 1 (저위험군)			
		Group 2 (중등도 위험군)			
		Group 3 (고위험군& 초고위험군)			
		Total			

*

*

<안전성 평가 결과>

- 전체 TEAE 및 약물이상반응 발현율은 각 투여군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았고, 모든 군에서 임상시험용의약품과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 사망을 초래한 이상반응은 없었음.
- 이상반응 발현현황: TEAE 발현율은 18.34%(53/289명, 75건)이었고, 투여군간 차이는 없었음. 이상반응은 모두 경증 또는 중등증이었으며, 중증은 보고되지 않았음(Table 12.1, 12.3)
- 치료기 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응(TEAE) 75건 중 PT 기준 전세계적으로 유행하고 있는 감염성 질환인 COVID-19를 제외하면, 간 기능 시험 증가(Liver function test increased)가 1.38%(4/289명, 4건)로 가장 많이 보고되었고, 다음으로 등허리 통증(Back pain), 흉통(Chest pain), 변비(Constipation), 설사(Diarrhoea), 어지러움(Dizziness), 두통(Headache), 고혈압(Hypertension), 신 낭종(Renal cyst), 소화불량(Dyspepsia)이 0.69%(2/289명, 2건)보고되었음. 그 외 이상반응은 모두 0.35%(1/289명, 1건)로 보고되었음.
- 발생한 이상반응 75건 중 의약품과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 6.23%(18/289명, 19건)이었고, 투여군별로 E10/A5 투여군 9.72%(7/72명, 7건: 복통, 간 기능 시험 증가, 어지러움, 두통, 골연골증, 호흡곤란, 소양증 각 1건), A5 투여군 1.37%(1/73명, 1건: 변비), E10 투여군 6.76%(5/74명, 6건: 변비, 설사, 치핵, 혈중 크레아티닌 증가, 안면 부종, 단백뇨 각 1건)이었고, A10 투여군에서는 7.14%(5/70명, 5건: 간 기능 시험 증가 3건, 소화 불량 1건, 감마-글루타밀 전이 효소 증가 1건)였음. 각 투여군간 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음.(p=0.1591)
- 1건의 간 기능 시험 증가(Liver function test increased)는 관련성이 많음(Probably related)으로 평가되었으며, 2건의 간 기능 시험 증가(Liver function test increased)와 복통(Abdominal pain), 변비(Constipation), 감마-글루타밀 전이 효소 증가(Gamma-glutamyltransferase increased), 소양증(Pruritus)는 관련성이 의심됨(Possibly related)으로 평가되었으며, 그 외 약물이상반응은 관련성이 적음(Unlikely, probably not related)으로 평가되었음.
- 중대한 이상반응 발현율은 2.08%(6/289명, 8건, 모두 약물 관련성 없음)이었고, 투여군별로 A5 투여군 1.37%(1/73명, 1건: 폐쇄성 담석증, 약물관련성 없음), E10 투여군 5.41%(4/74명, 4건: 늑골 골절, 흉통, 관절염, 골수 형성 이상 증후군)이었고, A10 투여군에서는 1.43%(1/70명, 3건: 눈꺼풀 손상, 외상성 두개 내 출혈, 발작), E10/A5 투여군에서는 보고되지 않았음. 각 투여군간 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음.(p=0.1648, 6건 회복, 1건 회복중/해결 중임 1건, 1건 알 수 없음)
- 중도탈락을 초래한 이상반응 발현율은 0.69%(2/289명, 2건)이었고, E10/A5 투여군 1.39%(1/72명, 1건: 어지러움, 약물관련성 적음), A10 투여군 1.43%(1/70명, 1건: 간 기능 시험 증가, 약물 관련성 많음), A5, E10군에서는 발생하지 않았음. 각 투여군간 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음.(p=0.3686, 모두 투여중지, 조치없이 회복)
- AST or ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$, 근병증이 발현된 시험대상자는 보고되지 않았음
- 임상실험실 검사에서 임상적으로 유의한 비정상(CS)으로 확인된 대상자는 각 군별로 다음과 같이 보고됨(모두 이상반응으로 보고, 대부분 경증/회복)
 - AD-221(E10/A5): 2명에서 3건[혈액화학적검사 항목 중 AST의 방문4에서 1명(1.45%), ALT의 방문4에서 1명(1.45%), 뇨검사항목 중 Occult blood(RBC)의 방문3에서 1명

(1.45%)]

- AD-221A(A5): 1명에서 2건[혈액화학적검사 항목 중 Serum Creatinine의 방문4에서 1명(1.39%), BUN의 방문4에서 1명(1.39%)]
 - AD-221B(E10): 2명에서 4건[혈액화학적검사 항목 중 WBC의 방문3에서 1명(1.39%), 방문4에서 1명(1.37%), Serum Creatinine의 방문4에서 1명(1.37%), 뇨검사항목 중 Protein(Albumin)의 방문4에서 1명(1.37%)]
 - AD-221C(A10): 5명에서 13건[혈액화학적검사 항목 중 AST의 방문3에서 1명(1.49%), 방문4에서 3명(4.35%), ALT의 방문3에서 1명(1.49%), 방문4에서 3명(4.35%), γ -GT의 방문4에서 4명(5.80%), Creatine Kinase의 방문4에서 1명(1.45%)]
- 활력징후, 체중 및 BMI 결과, 심전도 이상 소견을 나타낸 시험대상자는 보고되지 않았음

Table 12.1 이상반응 발현 요약 (Safety set)

	AD-221 N=72	AD-221A N=73	AD-221B N=74	AD-221C N=70	Total N=289
치료기 임상시험용 의약품 투여 전 이상반응 (PTAE)					
n(%), [Events]	3(4.17), [3]	4(5.48), [4]	5(6.76), [5]	4(5.71), [7]	16(5.54), [19]
p-value*					0.9447 ²
치료기 임상시험용 의약품 투여 이후 이상반응 (TEAE)					
n(%), [Events]	15(20.83), [21]	8(10.96), [11]	16(21.62), [22]	14(20.00), [21]	53(18.34), [75]
p-value*					0.3061 ²
약물이상반응(ADR)					
n(%), [Events]	7(9.72), [7]	1(1.37), [1]	5(6.76), [6]	5(7.14), [5]	18(6.23), [19]
p-value*					0.1591 ²
중대한 이상반응(SAE)					
n(%), [Events]	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	4(5.41), [4]	1(1.43), [3]	6(2.08), [8]
p-value*					0.1648 ²
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*					-
중도탈락을 초래한 이상반응					
n(%), [Events]	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]	2(0.69), [2]
p-value*					0.3686 ²
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*					-

n=Number of subjects

%=n/Safety set*100

p-value from ¹ Chi-square test; ² Fisher's exact test

Table 12.2 이상반응(TEAE) 항목별 요약 (Safety set)

	AD-221 N=72 n(%, [Events]	AD-221A N=73 n(%, [Events]	AD-221B N=74 n(%, [Events]	AD-221C N=70 n(%, [Events]
인과관계				
관련성이 명백함(Definitely related)	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
관련성이 많음(Probably related)	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
관련성이 의심됨(Possibly related)	2(2.78), [2]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	3(4.29), [3]
관련성이 적음(Unlikely, probably not related)	5(6.94), [5]	0(0.00), [0]	5(6.76), [6]	1(1.43), [1]
관련성이 없음(Definitely not related, None)	11(15.28), [14]	7(9.59), [10]	13(17.57), [16]	10(14.29), [16]
평가불가능(Unknown, unassessable)	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
중증도				
경증	12(16.67), [16]	7(9.59), [10]	10(13.51), [14]	12(17.14), [16]
중등증	3(4.17), [5]	1(1.37), [1]	6(8.11), [8]	3(4.29), [5]
중증	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
경과				
회복됨/해결됨	12(16.67), [16]	7(9.59), [9]	12(16.22), [14]	11(15.71), [16]
회복중임/해결중임	2(2.78), [3]	1(1.37), [1]	3(4.05), [3]	3(4.29), [3]
회복되지 않음/해결되지 않음	1(1.39), [1]	1(1.37), [1]	1(1.35), [4]	2(2.86), [2]
회복되었으나 후유증이 남음/해결되었으나 후유증이 남음	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
사망	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
알 수 없음	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
관련조치				
일시투여중지	2(2.78), [2]	1(1.37), [1]	3(4.05), [4]	2(2.86), [7]
영구투여중지	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
감량	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
중량	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
용량변화 없음	13(18.06), [17]	6(8.22), [8]	13(17.57), [16]	8(11.43), [10]
해당사항 없음	1(1.39), [1]	2(2.74), [2]	1(1.35), [2]	3(4.29), [3]
알 수 없음	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
이상반응에 대한 처치				
취해진 처치 없음	9(12.50), [11]	4(5.48), [4]	6(8.11), [9]	8(11.43), [11]
치료약물 투여	8(11.11), [9]	4(5.48), [6]	10(13.51), [11]	9(12.86), [9]
비약물 치료	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
치료약물 및 비약물 치료	1(1.39), [1]	1(1.37), [1]	2(2.70), [2]	1(1.43), [1]

n=Number of subjects

% = n/Safety set*100

Table 12.3 SOC 및 PT별 전체 이상반응(TEAE) 발현내역 (Safety set)

System Organ Class†	AD-221	AD-221A	AD-221B	AD-221C
Preferred Term	N=72	N=73	N=74	N=70
	n(%) [Events]	n(%) [Events]	n(%) [Events]	n(%) [Events]
이상반응(TEAE)이 발생한 시험대상자	15(20.83), [21]	8(10.96), [11]	16(21.62), [22]	14(20.00), [21]
Infections and infestations	3(4.17), [3]	3(4.11), [3]	5(6.76), [5]	2(2.86), [2]
COVID-19	2(2.78), [2]	2(2.74), [2]	5(6.76), [5]	2(2.86), [2]
Nasopharyngitis	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Vaginal infection	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Gastrointestinal disorders	2(2.78), [3]	2(2.74), [4]	4(5.41), [4]	1(1.43), [1]
Constipation	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Diarrhoea	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Dyspepsia	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	1(1.43), [1]
Abdominal pain	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Gastritis	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Haemorrhoids	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Large intestine polyp	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Nausea	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Vomiting	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Investigations	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	5(7.14), [5]
Liver function test increased	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	3(4.29), [3]
Blood creatine phosphokinase increased	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Blood creatinine increased	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Gamma-glutamyltransferase increased	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Nervous system disorders	3(4.17), [3]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	2(2.86), [3]
Dizziness	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Headache	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Hypoaesthesia	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Seizure	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2(2.78), [2]	0(0.00), [0]	2(2.70), [2]	1(1.43), [1]
Back pain	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Arthralgia	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Arthritis	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Osteochondrosis	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
General disorders and administration site conditions	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	2(2.70), [2]	2(2.86), [2]
Chest pain	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	1(1.43), [1]
Face oedema	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Pain	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]

System Organ Class† Preferred Term	AD-221 N=72 n(%) [Events]	AD-221A N=73 n(%) [Events]	AD-221B N=74 n(%) [Events]	AD-221C N=70 n(%) [Events]
Renal and urinary disorders	2(2.78), [2]	0(0.00), [0]	1(1.35), [2]	0(0.00), [0]
Renal cyst	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Dysuria	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Proteinuria	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Vascular disorders	0(0.00), [0]	2(2.74), [2]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Hypertension	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Hypotension	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Injury, poisoning and procedural complications	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [2]	1(1.43), [4]
Concussion	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Eyelid injury	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Joint injury	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Limb injury	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Rib fracture	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Traumatic intracranial haemorrhage	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Eye disorders	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Angle closure glaucoma	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Iridocyclitis	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Hepatobiliary disorders	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Cholelithiasis obstructive	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Hepatic cyst	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Acrochordon	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Myelodysplastic syndrome	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Psychiatric disorders	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	1(1.43), [1]
Anxiety	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Insomnia	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2(2.78), [2]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Cough	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Dyspnoea	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	2(2.78), [2]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Photosensitivity reaction	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Pruritus	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Ear and labyrinth disorders	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Tinnitus	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Endocrine disorders	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Thyroid mass	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Metabolism and nutrition disorders	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Dehydration	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]

†MedDRA(v25.0)

n=Number of subjects

%=n/Safety set*100

Table 12.4 SOC 및 PT별 약물이상반응(ADR) 발현내역 (Safety set)

System Organ Class†	AD-221	AD-221A	AD-221B	AD-221C
Preferred Term	N=72	N=73	N=74	N=70
	n(%) [Events]	n(%) [Events]	n(%) [Events]	n(%) [Events]
약물이상반응(ADR)이 발생한 시험대상자	7(9.72), [7]	1(1.37), [1]	5(6.76), [6]	5(7.14), [5]
Gastrointestinal disorders	1(1.39), [1]	1(1.37), [1]	3(4.05), [3]	1(1.43), [1]
Constipation	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Abdominal pain	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Diarrhoea	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Dyspepsia	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Haemorrhoids	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Investigations	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	4(5.71), [4]
Liver function test increased	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	3(4.29), [3]
Blood creatinine increased	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Gamma-glutamyltransferase increased	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Nervous system disorders	2(2.78), [2]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Dizziness	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Headache	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
General disorders and administration site conditions	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Face oedema	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Osteochondrosis	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Renal and urinary disorders	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Proteinuria	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Dyspnoea	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Pruritus	1(1.39), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]

†MedDRA(v25.0)

n=Number of subjects

% = n/Safety set*100

Table 12.5 SOC 및 PT별 중대한 이상반응(SAE) 발현내역 (Safety set)

System Organ Class†	AD-221	AD-221A	AD-221B	AD-221C
Preferred Term	N=72	N=73	N=74	N=70
	n(%), [Events]	n(%), [Events]	n(%), [Events]	n(%), [Events]
중대한 이상반응(SAE)이 발생한 시험대상자	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	4(5.41), [4]	1(1.43), [3]
Injury, poisoning and procedural complications	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	1(1.43), [2]
Eyelid injury	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Rib fracture	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Traumatic intracranial haemorrhage	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
General disorders and administration site conditions	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Chest pain	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Hepatobiliary disorders	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Cholelithiasis obstructive	0(0.00), [0]	1(1.37), [1]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Arthritis	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Myelodysplastic syndrome	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.35), [1]	0(0.00), [0]
Nervous system disorders	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]
Seizure	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	0(0.00), [0]	1(1.43), [1]

†MedDRA(v25.0)

n=Number of subjects

% = n/Safety set*100

<하위군 분석 결과>

- 성별(남성, 여성) 및 연령(<65세, ≥65세 이상)에 따른 소그룹 하위분석결과, 기저치 대비 8주차 혈중 지질 파라미터에 대해 전체모집단의 FAS 분석결과와 유사한 경향성을 보였음. 또한 안전성 프로파일의 유의한 차이가 확인되지 않았음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험(주분석군인 FAS)에서 AD-221A(아토르바스타틴 5mg)은 대조약 AD-221B(에제티미브 10mg) 대비, AD-221(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg)은 각 단일제인 AD-221B(에제티미브 10mg) 및 AD-221A(아토르바스타틴 5mg) 대비 투여 후 8주 시점의 LDL-C 변화율(%) 감소에 대해 우월성을 입증하였음. PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였음.
- 아토르바스타틴 5mg 투여군은 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(%)에 대해서도 통계적으로 유의한 지질개선 효과를 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체 TEAE 및 약물이상반응 발현율은 각 투여군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았고, 모든 군에서 임상시험용의약품과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 사망을 초래한 이상반응은 없었음.
- TEAE 발현율은 18.34%(53/289명, 75건)이었으며, 모두 경증 또는 중등증이었음.
- 의약품과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 6.23%(18/289명, 19건)이었고, 투여군별로 E10/A5 투여군 9.72%(7/72명, 7건: 복통, 간 기능 시험 증가, 어지러움, 두통, 골연골증, 호흡곤란, 소양증 각 1건), A5 투여군 1.37%(1/73명, 1건: 변비), E10 투여군 6.76%(5/74명, 6건: 변비, 설사, 치핵, 혈중 크레아티닌 증가, 안면 부종, 단백뇨 각 1건)이었고, A10 투여군에서는 7.14%(5/70명, 5건: 간 기능 시험 증가 3건, 소화 불량 1건, 감마-글루타밀 전이 효소 증가 1건)였음. 각 투여군간 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음.(p=0.1591)
: 1건의 간 기능 시험 증가는 관련성이 많음(Probably related)으로 평가되었으며, 2건의 간 기능 시험 증가와 복통, 변비, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 소양증은 관련성이 의심됨(Possibly related)으로 평가되었으며, 그 외 약물이상반응은 관련성이 적음(Unlikely, probably not related)으로 평가되었음.
- 중대한 이상반응 발현율은 2.08%(6/289명, 8건) 발생하였으나 모두 약물 관련성 없었고, 투여군별로 A5 투여군 1.37%(1/73명, 1건: 폐쇄성 담석증, 약물관련성 없음), E10 투여군 5.41%(4/74명, 4건: 늑골 골절, 흉통, 관절염, 골수 형성 이상 증후군)이었고, A10 투여군에서는 1.43%(1/70명, 3건: 눈꺼풀 손상, 외상성 두개 내 출혈, 발작), E10/A5 투여군에서는 보고되지 않았음. 각 투여군간 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음.(p=0.1648)
- 이 외 실험실적 검사, 신체검사, 활력징후, 심전도 검사를 비롯한 안전성 평가 전반에서 임상적으로 유의할 만한 결과는 관찰되지 않았음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 아토르바스타틴 5mg에 대한 생체이용률 자료 : 아토르바스타틴 5mg에 대한 생체이용률 자료는 기 허가된 자사 생동성 입증품목인 아토르바스타틴 20mg 고함량제제와 비교용출시험자료로 같음
- 원발성 고콜레스테롤 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 아토르바스타틴 5mg 투여군 및 에제티미브 10mg 투여군의 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율(%) (LS Mean)(주 분석군인 FAS)은 -28.16%, -18.45%였으며, 아토르바스타틴 5mg 투여군이 에제티미브 10mg 투여군 대비 우월성을 입증 하였음(군간 차이는 -9.72%[95% 신뢰구간(CI) -15.70, -3.73], $p=0.0017$). PPS군에서도 동일한 경향성을 보였음
- 안전성 평가 결과 전체 TEAE 발현율은 18.34%(53/289명, 75건), 약물이상반응 발현율은 6.23%(18/289명, 19건) 이었으며, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었고 모두 경증 또는 중등증이었음. 중대한 이상반응 발현율은 전체 8건 발생하였으나, 시험약과의 관련성은 없었음. 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 동일 성분 기 허가 자사 생동성 입증 품목 고함량 품목(아토르바정 20 mg)과 허가사항 비교

구분	자사 생동성 입증 고함량 품목	신청품목
제품명	아토르바정20밀리그램 (아토르바스타틴칼슘삼수화물)	아토르바정5밀리그램 (아토르바스타틴칼슘삼수화물)
업체	(주)유한양행	(주)유한양행
주성분	아토르바스타틴칼슘삼수화물 21.7mg (아토르바스타틴 20 mg)	아토르바스타틴칼슘삼수화물 5.425mg (아토르바스타틴 5 mg)
효능 효과	1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소 (생략) 2. 고지혈증 1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb 형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제 2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상배타 리포프로테인혈증(Fredrickson Type III) 3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제 4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우 3. 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 10~17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후의 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제	고지혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb 형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제

구분	자사 생동성 입증 고함량 품목	신청품목
제품명	아토르바정20밀리그램 (아토르바스타틴칼슘삼수화물)	아토르바정5밀리그램 (아토르바스타틴칼슘삼수화물)
	가. LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL 이상 (≥ 190 mg/dL) 이거나 나. LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상(≥ 160 mg/dL) 이고, 조기 심장혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심장혈관 질환의 위험인자가 있는 경우 (10, 20mg에 한함)	
용법 용량	아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다. 1. 고지혈증 권장 초회 용량은 1 일 1 회 아토르바스타틴으로서 10 mg 이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1 일 1 회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1 일 1 회 10~80 mg 의 용량범위로 투여한다. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2~4 주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자 이 약의 투여용량은 1 일 1 회 10~80 mg 으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다. 2. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자(10~17 세) 권장 초회용량은 이 약으로서 1 일 10 mg 이며, 권장 최대용량은 1 일 20 mg 이다(소아 환자군에서 이 약 20 mg 보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.). 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증감한다. 용량은 4 주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다. ○ 신장에 환자 :신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다. ○ 고령자 : 70 세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.	아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다. 고지혈증 권장 초회 용량은 1 일 1 회 아토르바스타틴으로서 5mg 또는 10 mg 이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1 일 1 회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1 일 1 회 5 ~ 80 mg 의 용량범위로 투여한다. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4 주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다. 신장에 환자 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다. 고령자 : 70 세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 경고

현저한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전해질 장애 및 제어되지 않는 간질)를 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다(‘5. 일반적 주의’/‘근육병증/횡문근융해’ 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
- 3) 근질환 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 5) 10세 미만의 소아
- 6) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여 중인 환자
- 7) 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.(유당함유 제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

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

4. 이상반응

1) 아토르바스타틴 5mg 임상시험

이 약의 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 289명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 제3상 임상시험에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 최소 4주간의 치료적 생활습관 교정(Therapeutic Lifestyle Change, TLC) 후 이 약(아토르바스타틴 5mg) 투여군, 에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg 투여군, 에제티미브 10mg 투여군, 아토르바스타틴 10mg 투여군으로 무작위배정되어 8주간 해당 시험약을 투약받았다.

이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TEAEs)은 ‘COVID-19’ 2.74%(2명/73명)로 가장 높았으며, 그 외 모든 이상반응은 1.37%(1명/73명)로 총 8명의 환자에서 11건 관찰되었다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADRs)은 ‘변비’가 보고되었으며 모두 1.37%(1명/73명)로 1명의 환자에서 1건이 관찰되었다.

<표 1> 8주간의 치료기간동안 이 약(A5)에서 1건 이상 보고된 이상반응(TEAEs*)

	A5 (N=73)	E10/ A5 (N=72)	E10 (N=74) N(%)	A10 (N=70)	Total (N=289)
신체기관별 이상반응					
감염 및 기생충 감염					
COVID-19	2(2.74%)	2(2.78%)	5(6.76%)	2(2.86%)	11(3.80%)
비인두염	0(0.00%)	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
위장관 장애					
변비	1(1.37%)	0(0.00%)	1(1.35%)	0(0.00%)	2(0.69%)
설사	1(1.37%)	0(0.00%)	1(1.35%)	0(0.00%)	2(0.69%)
오심	1(1.37%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
구토	1(1.37%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
혈관 장애					
고혈압	1(1.37%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(1.43%)	2(0.69%)
저혈압	1(1.37%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
간담도 장애					
폐색성 담석증	1(1.37%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
대사 및 영양 장애					
탈수	1(1.37%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)

Treatment : A=Atorvastatin, E=Ezetimibe

*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events

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

3) 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현 빈도는 다음과 같다. ; 매우 자주($\geq 1/10$), 자주($\geq 1/100$, $<1/10$), 때때로($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$)

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

(2) 감염 : 자주 코인두염

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

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

(5) 호흡기계 : 자주 인두·후두 통증, 코피

(6) 정신계 : 때때로 불면증, 악몽

(7) 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증

(8) 근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등

통증, 때때로 목통증, 근육피로, 과열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 근육파열, 매우 드물게 루푸스양 증후군, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증

(9) 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증

(10) 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스

(11) 간 · 담도계 : 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전

(12) 눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애

(13) 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실

(14) 피부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)

(15) 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방

(16) 검사 : 자주 간기능 검사이상, 혈중 CK 증가, 때때로 요중 백혈구 양성

4) 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.

(1) 정신계 : 악몽

(2) 눈 : 시야 흐림

(3) 귀 : 이명

(4) 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위 · 십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후중(배설 뒤 남는 통증)

(5) 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피

(6) 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕 감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진

(7) 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승

(8) 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양

(9) 비뇨생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨

(10) 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진

(11) 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종

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

(13) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈

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

(15) 신장 : 칼륨상승, BUN상승

(16) 기타 : 뇌경색, 심계항진, 빈맥

(17) 검사 : 소변 중 백혈구 양성

5) 소아환자 (10세 ~ 17세)(아토르바스타틴정제 10, 20 mg에 해당)

이형접합 가족형 고지혈증을 가진 10 ~ 17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응 프로파일은 일반적으로 위약군에서 나타난 것과 유사하였다. 약물과의 인과관계와 상관없이 양쪽 그룹 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감염이었다.

- 6) 혈장 CK 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생한데 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다.
- 7) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.
 - (1) 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78 %(205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다.
 - (2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70 %(97례/2,625례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.
- 8) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
 - (1) 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
 - (2) 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
 - (3) 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
 - (4) 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
 - (5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.
- 9) 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989-2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- AST증가

5. 일반적 주의

- 1) 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.
- 2) 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과 에 영향을 미치지 않았다.
- 3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.
- 4) 간염 : 이 약의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야한다.

- 5) 가임여성 : 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 6) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
- 7) 근육병증/횡문근융해 : 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다. 다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있다. 시클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 특정한 약물과 아토르바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다.
- 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 임상적으로 근위근 약화 및 혈중 CK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 항 HMG CoA 환원효소 항체 양성이고, 근육생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.
- 근육통 확산, 근긴장, 근육허약 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무기력 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육허약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다.
- 이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브릭산 유도제, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 엘바스비르, 그라조프레비르, 텔라프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아줄게 항진균제와 병용투여 시 증가된다 (6'. 상호작용'항 참조). 피브릭산유도체, C형 간염 바이러스 억제제(다클라타스비르, 아수나프레비르, 레디파스비르/소포스부비르 등), 레테르모비르, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유의성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 또는 근육허약(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 푸시드산(경구제)은 병용투여하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.
- 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.
- 8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가[정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남]가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 나타났다(10 mg투여군 0.2 %, 20 mg투여군 0.2 %, 40 mg투여군 0.6 %, 80 mg투여군 2.3 %).
- 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우

간기능 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

13) 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 : 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.

14) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약

의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증강은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.

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

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

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

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

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

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

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

2) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.

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

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

5) 약물수송체 억제제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1간-수송체의 기질이다. 또한, 아토르바스타틴은 유출수송체인 P-글리코프로테인(P-gp)의 기질이다. OATP1B1수송체 및 P-gp의 억제제(예, 시클로스포린)와 병용투여시, 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시켜, 근육병증과 같

은 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 노출을 증가시켰다(AUC 비율: 8.7). 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다. 클레카프레비르 및 피브렌타스비르는 OATP1B1, OATP1B3, P-gp 및 BCRP의 억제제이므로, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킨다. 이 약과 병용해서는 안된다.

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

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

유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 필요한 최소용량을 주의하여 사용한다. 아토르바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다(5.일반적 주의'항 참조).

- 6) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나, 80 mg아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신의 AUC가 증가하였다(AUC 비율: 1.15). 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.
- 7) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 증가하였다(각각 AUC 비율: 1.28 및 AUC 비율: 1.19). 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.
- 8) 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 낮아졌다(농도비율: 0.74). 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.
- 9) 제산제 : 이 약과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 감소하였다(AUC 비율: 0.66). 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 10) 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
- 11) 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
- 12) 시메티딘 : 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 13) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- 14) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 증가하였으나(AUC 비율: 1.18), 임상적으로 의

미있는 결과는 아니었다.

- 15) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
- 16) 딜티아젠펜 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젠펜(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴 의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
- 17) 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
- 18) 푸시드산(경구제): 비록 아토르바스타틴과 푸시드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육이상이가 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여를 일시적으로 중단한다.
- 19) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 감량을 고려해야 한다.
- 20) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.
- 21) 겐피브로질: HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐피브로질과 병용 시 증가된 근육병증/횡문근융해 위험으로 인해, 겐피브로질과 이 약의 병용은 피해야 한다.
- 22) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강하제 및 에스트로젠 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.
- 23) 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.
- 24) 병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향 및 아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향을 아래의 <표 2>, <표 3>에 요약하였다.

<표 2> 병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향			
병용약물 및 투여용량	아토르바스타틴		
	용량 (mg)	AUC 비율 ^{&}	C _{max} 비율 ^{&}
#시클로스포린 5.2 mg/kg/day, 안정적인 용량	10 mg 1일 1회를 28일간 투여	8.7	10.7
	10 mg 단회투여	9.4	8.6
	10 mg 1일 1회, 7일간 투여	8.3	22.0
	20 mg 단회투여	7.9	10.6
	10 mg 단회투여	1.95	4.3
	40 mg 단회투여	2.3	2.7
	20 mg 1일 1회, 4일간 투여	5.9	4.7
	40 mg 1일 1회, 4일간 투여	3.9	4.3
	80 mg 1일 1회, 8일간 투여	4.5	5.4
#티프라나비르 500 mg 1일 2회/리토나비르 200 mg 1일 2회, 7일간 투여			
#글레카프레비르 400mg 1일 1회/피브렌타스비르 120 mg 1일 1회, 7일간 투여			
#텔라프레비르 750 mg 매 8시간마다, 10일간 투여			
#엘바스비르 50 mg 1일 1회/그라조프레비르 200 mg 1일 1회, 13일간 투여			
#보세프레비르 800 mg 1일 3회, 7일간 투여			
#로피나비르 400 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 14일간 투여			
#, * 사퀴나비르 400 mg 1일 2회/리토나비르 400 mg 1일 2회, 15일간 투여			
#클래리트로마이신 500 mg 1일2회, 9일간 투여			

#다루나비르 300 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 9일간 투여 #이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 4일간 투여 #레테르모비르 480 mg 1일 1회, 10일간 투여 #포삼프레나비르 700 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 14일간 투여 #포삼프레나비르 1400 mg 1일2회, 14일간 투여 #넬피나비르 1250 mg 1일 2회, 14일간 투여 #자몽주스, 240 mL 1일 1회* 딜티아젬 240 mg 1일 1회, 28일간 투여 에리트로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간 투여 암로디핀 10 mg, 단회 투여 시메티딘 300 mg 1일 4회, 2주간 투여 콜레스티폴 10 g 1일 2회, 24주간 투여 마록스티시®30 mL 1일 4회, 17일간 투여 에파비렌즈 600 mg 1일 1회, 14일간 투여 #리팜피신 600 mg 1일 1회, 7일간 투여 (병용투여)* #리팜피신 600 mg 1일 1회, 5일간 투여 (개별적으로 투여)* #젬피프로질 600 mg 1일2회, 7일간 투여 #페노피브레이트 160 mg 1일 1회, 7일간 투여 *아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율. #임상적 유의성은 5. 일반적 주의 및 6. 상호작용 참고. * 과도한 자몽주스 섭취(≥ 750 mL-1.2 L/day)시, 아토르바스타틴의 AUC(AUC 비율: 2.5)가 증가됨이 보고되었다. ** 약물투여의 8-16 시간 후에 단회 채취한 시료에 근거한 비율 † 리팜피신의 이중 상호작용 기전 때문에 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용투여시 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 나중에 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의미하게 감소한다. ‡ 이 시험에서 투여된 사퀴나비르와 리토나비르 병용용량은 임상적으로 쓰이는 용량이 아니다. 임상적으로 사용되는 용량에서의 아토르바스타틴 노출 증가는 이 시험에서 관찰된 것 보다 더 높을 것이다. 따라서, 주의를 기울여야 하며, 필요한 최저 용량이 사용되어야 한다.	10 mg 1일 1회, 4일간 투여	3.4	2.2
	40 mg 단회투여	3.3	1.20
	20 mg 단회 투여	3.29	2.17
	10 mg 1일 1회, 4일간 투여	2.5	2.8
	10 mg 1일 1회, 4일간 투여	2.3	4.0
	10 mg 1일 1회, 28일간 투여	1.74	2.2
	40 mg 단회투여	1.37	1.16
	40 mg 단회투여	1.51	1.00
	10 mg 단회투여	1.33	1.38
	80 mg 단회투여	1.18	0.91
	10 mg 1일 1회, 2주간 투여	1.00	0.89
	40 mg 1일 1회, 8주간 투여	NA	0.74**
	10 mg 1일 1회, 15일간 투여	0.66	0.67
	10 mg, 3일간 투여	0.59	1.01
	40 mg 단회투여	1.12	2.9
	40 mg 단회투여	0.20	0.60
40 mg 단회투여	1.35	1.00	
40 mg 단회투여	1.03	1.02	

<표 3>아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향			
아토르바스타틴	병용약물 및 투여용량		
	약물/용량 (mg)	AUC 비율&	C _{max} 비율&
80 mg 1일 1회, 15일간 투여	안티피린 600 mg 단회투여	1.03	0.89
80 mg 1일 1회, 10일간 투여	디곡신 0.25 mg 1일 1회, 20일간 투여#	1.15	1.20
40 mg 1일 1회, 22일간 투여	경구피임제 1일 1회, 2달간 투여	1.28	1.23
	- 노르에티스테론 1 mg	1.19	1.30
	- 에티닐에스트라디올 35 µg		

10 mg 단회투여	티프라나비르 500 mg 1일 2회/리토나비르 200 mg 1일 2회 7일간 투여	1.08	0.96
10 mg 1일 1회, 4일간 투여	포삼프레나비르 1400 mg 1일 2회, 14일간 투여	0.73	0.82
10 mg 1일 1회, 4일간 투여	포삼프레나비르 700 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 14일간 투여	0.99	0.94
*아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율. #임상적 유의성은 6. 상호작용 참고			

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약의 임신 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.
- 2) 이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

- 1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성·유효성은 연구되지 않았으며, 심혈관계 결과에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았다.
- 2) 소아환자에 관한 약동학 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(C_{max} 40 % 증가, AUC 30 % 증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다. 고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CK치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

아토르바스타틴은 HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 환원효소 저해제로, 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.

2) 약동학적 정보

에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg 단독 투여와 이 약(아토르바스타틴 5mg)과 에제티미브 10mg을 병용 투여시의 생체이용률 비교를 위한 1상 임상시험 1건을 실시하였다(2X2 교차시험). 총 58명의 건강한 성인에서 공복 시 단회 경구 투여하여 각각의 성분들에 대한 약동학적 동등성을 비교하였을 때, 각 성분의 AUClast의 로그변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간은 동등성 범위($\ln 0.8 \sim \ln 1.25$)에 포함되나 Cmax의 로그변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 동등성 범위를 벗어나[90% 신뢰구간: 아토르바스타틴($1.0414 \leq \delta \leq 1.3299$), 총 에제티미브($1.2552 \leq \delta \leq 1.5019$)], 에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg 단독 투여와 이 약(아토르바스타틴 5mg)과 에제티미브 10mg을 병용 투여시의 생물학적 동등성이 입증되지 않았다. 따라서, 이 약(아토르바스타틴 5mg)과 에제티미브 10mg을 병용 투여하는 환자에서 에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg 단독투여로 전환하지 않는다.

3) 임상시험 정보

이 약(아토르바스타틴 5mg)의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 3상 임상시험 1건이 수행되었다.

총 285명의 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 기저치 대비 8주 후 이 약 투여군(아토르바스타틴 5mg 단독 투여, N=72), 에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg 단독 투여군(N=70), 에제티미브 10mg 단독 투여군(N=74), 아토르바스타틴 10mg 단독 투여군(N=69, 참고 대조군)의 유효성과 안전성을 비교·평가하였다.

일차 유효성 평가변수로서, 에제티미브 10mg 단독 투여군 대비 이 약 투여군(아토르바스타틴 5mg 단독 투여)의 LDL-C 변화율(%)과 이 약 투여군(아토르바스타틴 5mg 단독 투여) 및 에제티미브 10mg 단독 투여군 대비 에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg 단독 투여군의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다. 시험결과, 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 시점의 LDL-C 변화율(%)은 이 약(아토르바스타틴 5mg) 투여군이 에제티미브 10mg 투여군 대비 우월함을 입증하였다 ($p=0.0017$).

<표 4> 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(%)에 대한 MMRM 분석 결과

LDL-C 변화율(%)	에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg 단독 투여군 (n=70)	이 약(아토르바스타틴 5mg) 투여군 (n=72)	에제티미브 10mg 투여군 (n=74)
변화율 (LS Mean±SE)		-28.16±2.66	-18.45±2.63
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference±SE)		-9.72±3.03	
[95% 신뢰구간]		[-15.70, -3.73]	
p-value		0.0017	
변화율 (LS Mean±SE)	-51.08±2.65	-29.97±2.62	
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference±SE)	-21.12±2.97		
[95% 신뢰구간]	[-27.00, -15.24]		
p-value	<0.0001		
변화율 (LS Mean±SE)	-50.28±1.85		-19.57±1.82
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference±SE)	-30.71±1.97		
[95% 신뢰구간]	[-34.61, -26.80]		
p-value	<0.0001		

4) 독성시험 정보

- ① 발암성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고 용량 (80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였다. 전신노출은 AUC0-24 에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이 었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자 이상이 증가되었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생산 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.
- ② 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유의 왈러변성)을 유발한다.
- (1) 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다.
 - (2) 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다.
 - (3) 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.