

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022-09-19	접수번호	20220174499 20220174511
신청구분	의약품-자료제출의약품-3. 새로운 조성-해당없음		
신청인 (회사명)	안국약품(주)		
제품명	페바로젯정2/10밀리그램 페바로젯정4/10밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	1. 피타바스타틴칼슘 [DMF 등록번호 : 94-1-ND] 2. 에제티미브 [DMF 등록번호 : 수4692-10-ND(11)]		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1. 페바로젯정2/10밀리그램 - 1정(173mg) 중 피타바스타틴칼슘 2밀리그램, 에제티미브 10밀리그램 2. 페바로젯정4/10밀리그램 - 1정(173mg) 중 피타바스타틴칼슘 4밀리그램, 에제티미브 10밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.05.24.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	강다정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장
심사부서	순환신경계약품과 약효동등성과 사전상담과 의약품안전평가과 침단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 배수영 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장 이한나 심사원, 하성진 주무관, 서현욱 연구관, 김소희 과장 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장 (위해성관리계획) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 이인선 사무관(직무대리) (기시) 송하나 심사원, 이경신 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

원발성 고콜레스테롤혈증

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

○ 용법·용량

성인

이 약은 식사와 관계없이 1 일 1 회 투여한다.

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

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

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

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

간장애 환자에 대한 투여 : 간장애 환자의 경우, 피타바스타틴칼슘의 초회용량으로

1 일 1 밀리그램이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다. 최대 투여량은 1 일 2/10mg 으로 한다.

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

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

○ **사용상의 주의사항**

첨부 참조

○ **저장방법 및 사용기간**

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ **제조원**

안국약품(주), 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 40

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

1. 피타바스타틴칼슘 [DMF 등록번호 : 94-1-ND]

- 제조원 : 에이치엘지노믹스(주)

- 소재지 : 경기도 용인시 처인구 원삼면 보개원삼로 1552

2. 에제티미브 [DMF 등록번호 : 수4692-10-ND(11)]

- 제조원 : Glenmark Life Sciences Limited

- 소재지 : Plot No. 3109, GIDC Industrial Estate, Ankleshwar - 393 002, Dist : Bharuch, Gujarat State, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임
 - 재심사기간 : 2023.05.24. ~ 2027.7.27.(6년잔여)
 - 재심사신청기간 : 2027.7.28.~2027.10.27.
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인(Ver 2.0)받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것 <붙임 2 참조>

○ 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.9.19.	-	-	GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료 의약품 사용
보완요청		2022.12.12.	2022.12.12.		

일자					
보완접수 일자		2023.04.07.	2023.04.07.		
최종처리 일자	2023.5.24.				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고								
		2								3				4				5			6		7	8						
		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	가	나		
제출자료	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	△	△*	X	*	*	○	X	○	○	주3, 주4
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	○	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제사유	1) ICH M3(R2)에 근거하여 단회투여독성시험 면제 2) 동일 적응증에 대한 복합제를 개발하는 경우이므로 동 규정 제28조제4항에 따라 효력시험 면제 3) 원료의약품에 관한 자료는 DMF등록자료로 같음																													

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

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

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 페바로젯정4/10밀리그램, 페바로젯정2/10밀리그램(피타바스타틴칼슘수화물/에제티미브)
- 약리작용 기전 :
 - 피타바스타틴 : HMG-CoA 환원효소 억제제로서, 콜레스테롤 전구체인 메발로네이트의 형성을 저해하여, 체내 LDL-콜레스테롤 생성을 억제한다.
 - 에제티미브 : 콜레스테롤 흡수억제제로서, 소장에서 콜레스테롤 흡수를 억제하여 체내 LDL-콜레스테롤을 감소시킨다.
- 신청 효능효과 :
 - 원발성 고콜레스테롤혈증
원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

1.2. 기원 및 개발경위 (CTD 2.5 참고)

- 고지혈증 치료목적인 LDL-C를 포함하는 혈중지질수치를 낮춤으로써 심뇌혈관계 사건발생률 및 사망률을 감소시키는 것이다.
- 한국지질동맥경화학회에서 발표한 “2020년 고지혈증팩트시트”에 따르면 2018년 대한민국 20세 이상 성인의 이상지질혈증 유병률은 38.4%로 20대 인구 5명 중 1명(18.9%)이 이상지질혈증 환자로, 특히 남성의 경우 26.6%는 이미 20대부터 지질관리가 필요한 상태이며 40대 인구의 절반절반(53.4%)는 이상지질혈증 진단을 받은 것으로 보고되었다.
- 심뇌혈관계 질환의 위험인자는 흡연, 고혈압, 이상지질혈증, 고혈당, 비만, 음주 등이 잘 알려져 있다. 그 중 이상지질혈증은 대표적인 만성질환으로 심혈관계 및 뇌혈관질환의 주된 원인으로 특히, 저밀도 콜레스테롤의 혈중농도는 심혈관계 질환과 높은 관련성을 갖는다. 따라서 이상지질혈증의 적극적인 관리를 위한 다양한 치료지침이 개발되어 있으며, 저밀도 콜레스테롤의 공격적인 관리를 지속적으로 권고하고 있다.
- 하지만 고강도 스타틴은 간독성, 근육독성 및 신규 당뇨병의 발병과 같은 부작용 발생 위험을 높일 수 있어 국내·외 치료 가이드라인에서는 스타틴 단독요법으로 저밀도 콜레스테롤의 치료 시, 치료 목표치 이하로 조절이 어려운 환자에서 스타틴에 에제티미브 성분을 추가하는 병용요법을 권고하고 있다.
- 이 약의 주성분 중 하나인 피타바스타틴은 스타틴 계열의 대표적인 부작용 중 하나인 당뇨병 관련 위험성이 낮았으며, CYP로 대사되는 양이 적고, UGT1A3, UGT2B7로 대사되기 때문에 CYP를 매개로 하는 음식과 약물에 대한 상호작용 위험이 낮다.
- 따라서 안국약품(주)는 피타바스타틴/에제티미브 복합제의 개발을 위하여 국내 제3상 임상시험을 계획하였으며, 본 임상시험을 통하여 피타바스타틴 단일제 투여와 비교하여 피타바스타틴/에제티미브 병용투여의 유효성과 안전성을 확인하고자 하였다.
- 이 약은 국내에서 건강한 성인을 대상으로 피타바스타틴과 에제티미브의 약물상호작용 평가를 위한 1상 임상시험 1건, 그리고 복합제와 개별단일제의 약동학적 유사성을 평가하기 위한 1상 임상시험 1건을 실시한 후, 복합제 임상시험 가이드라인 및 고지혈증 치료제 임상시험 가이드라인을 참고하여 이 약의 적응증인 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 1건의 3상 임상시험을 실시하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 :

- 원발성 고콜레스테롤혈증

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

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

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 기원력 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 투약력]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, 혈장염을 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 위험인자²⁾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 ²⁾ 경동맥질환 ³⁾ 말초동맥질환 ³⁾ 복부대동맥류 ³⁾ 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자 ¹⁾ 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 ¹⁾ 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 ¹⁾ (주요 심혈관질환 위험인자 ¹⁾ 2개 이상)	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정	생활습관 교정 및 투약고려	생활습관 교정 및 투약시작	생활습관 교정 및 투약시작
저위험군 ¹⁾ (주요 심혈관질환 위험인자 ¹⁾ 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 위험인자¹⁾를 동반한 당뇨병의 경우 선택적 고려 가능
⁴⁾중등도 위험군과 저위험군의 경우는 수주 혹은 수개월 동안 생활습관 관리를 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도가 높을 때 스타틴 투약을 고려 (하략)

14. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기 허가 단일제 및 동일 조합 복합제 허가사항 참조

15. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

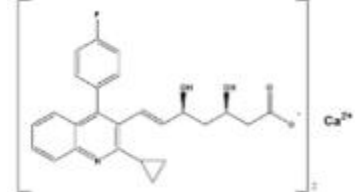
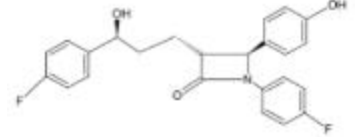
- 임상시험계획 승인현황

연번	단계	승인일	임상시험 제목
1	1상 (DDI)	2019.8.22.	[AG1901_DI] AG1901 건강한 성인 지원자를 대상으로 pitavastatin과 ezetimibe를 단독 및 병용하여 경구 투여 시 약동학적 상호작용과 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개형, 교차, 반복 투여 임상시험 [AG1901_DI, ver. 2.0, 2019.8.8.]
2	1상 BE	2020.9.16.	[AG1901_BE] AGTZ 건강한 성인 지원자를 대상으로 AGTZ(Pitavastatin 4 mg, Ezetimibe 10 mg 복합제) 단독투여와 AGT, AGZ의 병용투여 후 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 1상 임상시험 [AG1901_BE, Ver 1.1, 2020.9.3.]
3	3상	2020.5.20.	[AG1901] AGT, AGZ 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 AGT, AGZ 의 병용요법과 AGT 단일요법의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 요인설계 제3상 임상시험 [AG1901 P3, Ver. 2.0 , 2020.4.27.]

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
피타바스타틴칼슘	Pitavastatin Calcium	$(C_{25}H_{23}FNO_4)_2 \cdot Ca$ (MW : 880.98)	
에제티미브	Ezetimibe	$C_{24}H_{21}F_2NO_3$ (MW : 409.43)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 피타바스타틴칼슘 :

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

- 에제티미브 :

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

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

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 차광기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1 독성시험자료 개요

- 랫드 13주 반복 경구투여 독성시험 [시험번호: C19RR-238G]

- Pitavastatin calcium + Ezetimibe USP 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험, 4주간 회복시험 및 독성동태 시험

시험종류	종 및 계통 (군당 개체수)	투여방법	투여 기간	용량 (mg/kg)			GLP	study #
					P	E		
반복투여 독성시험	랫드(SD) (13주 독성 10수/성별/군 4주 회복* 5수/성별/군 독성동태군 6수/성별/군)	PO	13주	G1*	-	-	○	C19RR-238G (20.04.20.) 크로엔
				G2	0.5	1.25		
				G3	2	5		
				G4*	8	20		
				G5*	8	-		
				G6*	-	20		

- E: Ezetimibe, P: Pitavastatin calcium
- G1: 부형제(0.5% Carboxymethyl cellulose sodium salt(Medium viscosity, CMC) in water)

- 투여량 설정: Pitavastatin calcium + Ezetimibe USP 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4주 반복 경구투여 독성시험(시험번호: C19RR-235N)의 수컷 고용량군(P/E 18/90mg/kg(1:5))에서 사망개체가 관찰되었고, 암수 고용량군에서 ALT, AST, ALP의 산발적인 이상변화가 관찰되어 13주 반복시험의 고용량군을 P/E 12/60mg/kg 이하로 설정해야 할 것으로 판단하였고, 시험의뢰자와 협의하여 고용량군을 P/E 8/20mg/kg(1:2.5)로 설정하고 그 아래 공비 4로 하여 중용량군과 저용량군을 설정하였음
- 13주 반복투여독성시험결과, 피타바스타틴 및 에제티미브 병용으로 인해 단일제 단독투여와 비교하여 새로운 독성은 관찰되지 않았으며, NOAEL은 피타바스타틴/에제티미브 수컷 8/20mg, 암컷 2/5mg 이었음.
- Human 용량으로 변환된 용량과 임상 최대 용량을 비교 시 임상 최대 용량은 동물시험에서 보인 무독성 용량 대비 약 4.8배에서 19.4배 안전역을 보이고, 이미 시판중인 피타바스타틴 및 에제티미브 복합제 (리바로켓정, JW중외) 자료를 기준으로도 7.26배의 안전역을 보임.
- 동물에서의 무독성용량은 HED로 환산 시 최대 임상 용량과 비교할 때 피타바스타틴 및 에제티미브 모두 충분한 안전역을 보인 것으로 판단됨.
- NOAEL에서의 독성동태 및 임상 권장용량(피타바스타틴/에제티미브 4/10mg)의 노출도를 고려한 안전역 산출시 안전역은 인체 전신노출과 동물 전신노출을 비교하여 계산하였고, AUC와 Cmax 두 가지 기준을 각각 적용하여 산출하였음. AUC 기준으로 안전역을 계산하면 pitavastatin은 수컷 18.0배, 암컷 1.2배, total ezetimibe은 수컷 5.2배, 암컷 2.5배의 차이가 있음. Cmax 기준으로 안전역을 계산하면, pitavastatin은 수컷 35.3배, 암컷 2.7배, total ezetimibe은 수컷 3.6배, 암컷 1.7배의 차이가 있음. Total ezetimibe의 안전역이 좁은 것으로 보이지만, 이는 무독성량이 total ezetimibe의 독성에 근거하여 결정되지 않았기 때문임을 고려할 필요 있음.

<NOAEL 용량에서의 동물 전신노출과 인체 전신노출 비교>

1) Pitavaastatin 노출도 비교

	임상 최대 용량 노출도 (자사결과, 남성)	수컷 NOAEL (8/20 mg/kg) 기준 노출도	암컷 NOAEL (2/5 mg/kg) 기준 노출도	Ref. ^(*) NOAEL (3/7.5 mg/kg) 기준 노출도
AUC (ng · hr/mL)	209.5	3,768.91 (18.0배)	253.09 (1.2배)	1,526 (7.3배)
Cmax (ng/mL)	75.687	2,674.13 (35.3배)	204.60 (2.7배)	705 (9.3배)

참고) Ref. ^(*)의 임상 최대 용량 노출도 AUC 180.7 ng · hr/mL, Cmax 87.1

ng/mL 로, 자사 결과와 유사

2) Total Ezetimibe 노출도 비교

	임상 최대 용량 노출도 (자사결과, 남성)	수컷 NOAEL (8/20 mg/kg) 기준 노출도	암컷 NOAEL (2/5 mg/kg) 기준 노출도	Ref. ^(*) NOAEL (3/7.5 mg/kg) 기준 노출도
AUC (ng · hr/mL)	518.3	2708.73 (5.2배)	1283.34 (2.5배)	1,757 (3.4배)
Cmax (ng/mL)	73.213	266.03 (3.6배)	125.4 (1.7배)	207 (2.8배)

참고) Ref. ^(*) 임상 최대 용량 노출도 AUC 567.6 ng · hr/mL, Cmax 80.3 ng/mL

으로 자사 결과와 유사

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

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

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2022.10.5. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림[안국약품(주), 페바로젯정4/10밀리그램(외 1품목)]
- 2022.10.14. 품목허가 신청 의약품의 임상시험 평가자료 제출 요청
- 2022.12.13. 의약품 품목허가 임상시험 실태조사 실시 알림(실시 대상에 해당)
- 2023.2.1. ~ 2023.2.8. 의약품 품목허가 임상시험 실태조사 실시
- 2023.5.19. 품목허가 임상시험 실태조사 결과 알림(적합)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

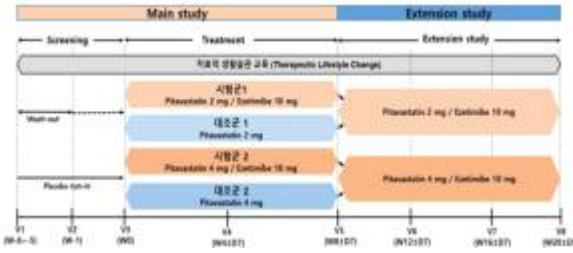
- 임상시험성적에 관한 자료: 총 3건(제1상 2건, 제3상 1건)
 - 제1상 2건(약동학적 상호작용 1건, 생물학적동등성시험 1건)

- 비교용출시험자료 1건
- 제3상 1건

대상	시험 번호	단계	디자인	용법·용량	등록된 대상자수	투여기간
건강한 자원자	AG1901_DI	1상 약물상호작용	공개, 무작위배정, 반복 투여, 2군중재, 단일순서 교차시험	- Pitavastatin Calcium 4 mg (이하Pitavastatin 4mg) - Ezetimibe 10 mg - A그룹: Pitavastatin Calcium 4mg(4일) 및 Pitavastatin Calcium 4mg + Ezetimibe 10mg(6일) - B그룹: Ezetimibe 10mg (6일) 및 Pitavastatin Calcium 4mg + Ezetimibe 10mg (4일)	총 48명	4+6일 또는 6+4일
건강한 자원자	AG1901_BE	1상 생물학적 동등성	공개, 무작위배정, 단회 투여, 2원 교차 임상시험	-시험약: Pitavastatin 4 mg / Ezetimibe 10 mg - 대조약 1. Pitavastatin 4 mg 2. Ezetimibe 10 mg	총 70명	단회
원발성 고콜레스테 롤혈증 환자	AG1901 P3	3상	이중눈가림, 무작위배정, 활성대조군, 요인설계	- 시험군1 : Pitavastatin Calcium 2mg(이하 Pitavastatin 2 mg) + Ezetimibe 10mg - 대조군1 : Pitavastatin 2mg - 시험군2 : Pitavastatin 4mg + Ezetimibe 10mg - 대조군2 : Pitavastatin 4mg	총 270명 주연구 : 269명 -시험군1 : 69명 -대조군1 : 66명 -시험군2 : 67명 -대조군2 : 67명 연장연구 : 149명 -시험군1 : 74명 -시험군2 : 75명	20 주 (유효성 평가기간: 8주, 연장시험 기간: 12주)

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여용량	투여기간	평가항목	결과																																			
1상 DDI	[PI(DDI) [AG1901_DI] (2019.10.22.-2020.2.25) 건강한 성인 자원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg(AGT)과 Ezetimibe 10 mg (AGZ)을 단독 및 병용하여 경구투여 시 약동학적 상호작용과 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개형, 교차, 반복 투여 임상시험					[약동학] · 일차 평가변수 : [A군] 피타바스타틴 AUC τ ,ss, Cmax,ss [B군] 에제티미브(total) AUC τ ,ss, Cmax,ss · 이차 평가변수 : Total Ezetimibe의 Tmax,ss, Free Ezetimibe의 AUC τ ,ss, Cmax,ss																																				
	· 공개, 무작위배정, 반복투여, 2-중재군, 단일순서, 교차 임상시험 · 목적 : 건강한 성인 지원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg 과 Ezetimibe 10 mg 을 각각 반복하여 단독으로 투여했을 때와 병용 투여했을 때의 내약성 및 약동학적 특성을 비교 평가 · 건강한 성인 스크리닝 70명, 등록 48명					[약동학 평가결과] PK 파라미터의 기하평균비* - Pitavastatin의 단독투여 대비 병용투여 시의 노출도 (C _{max,ss} 와 AUC τ ,ss)는 신뢰구간 0.8-1.25에 포함되고, total ezetimibe 및 free ezetimibe는 경미한 수준의 증가가 나타나나, 약동학적 상호작용은 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 평가되었음.																																				
	A 중재군(22명) 제1기 : 리바로정4mg 1정, 1일 1회 4일 반복 제2기 : 리바로정4mg, 이지트롤정10mg 1정씩 병용하여 1일 1회 6일 반복투여																																									
	B 중재군 (26명) 제1기 : 이지트롤정10mg, 1일 1회 6일 반복 제2기 : 이지트롤정10mg, 리바로정 4mg 1정씩 병용하여 4일간 반복투여 *매일 오전 8시 경 공복시 경구투여																																									
						<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Geometric mean</th> <th rowspan="2">구분</th> <th colspan="3">PK parameter</th> </tr> <tr> <th>단독투여군 (P4 또는 E10)</th> <th>병용투여군 (P4+E10)</th> <th>기하평균비의 점추정치 (GMR Point Estimate) [90% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">피타바스타틴</td> <td>C_{max,ss} (ng/mL)</td> <td>84.0</td> <td>87.8</td> <td>1.025</td> </tr> <tr> <td>AUC τ,ss (ng · hr/mL)</td> <td>173.5</td> <td>176.4</td> <td>1.036</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">total 에제티미브</td> <td>C_{max,ss} (ng/mL)</td> <td>59.2</td> <td>72.9</td> <td>1.251</td> </tr> <tr> <td>AUC τ,ss (ng · hr/mL)</td> <td>408.3</td> <td>453.1</td> <td>1.134</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">free 에제티미브</td> <td>C_{max,ss} (ng/mL)</td> <td>6.4</td> <td>6.8</td> <td>1.132</td> </tr> <tr> <td>AUC τ,ss (ng · hr/mL)</td> <td>77.7</td> <td>82.1</td> <td>1.089</td> </tr> </tbody> </table>	Geometric mean	구분	PK parameter			단독투여군 (P4 또는 E10)	병용투여군 (P4+E10)	기하평균비의 점추정치 (GMR Point Estimate) [90% CI]	피타바스타틴	C _{max,ss} (ng/mL)	84.0	87.8	1.025	AUC τ ,ss (ng · hr/mL)	173.5	176.4	1.036	total 에제티미브	C _{max,ss} (ng/mL)	59.2	72.9	1.251	AUC τ ,ss (ng · hr/mL)	408.3	453.1	1.134	free 에제티미브	C _{max,ss} (ng/mL)	6.4	6.8	1.132	AUC τ ,ss (ng · hr/mL)	77.7	82.1	1.089	
Geometric mean	구분	PK parameter																																								
		단독투여군 (P4 또는 E10)	병용투여군 (P4+E10)	기하평균비의 점추정치 (GMR Point Estimate) [90% CI]																																						
피타바스타틴	C _{max,ss} (ng/mL)	84.0	87.8	1.025																																						
	AUC τ ,ss (ng · hr/mL)	173.5	176.4	1.036																																						
total 에제티미브	C _{max,ss} (ng/mL)	59.2	72.9	1.251																																						
	AUC τ ,ss (ng · hr/mL)	408.3	453.1	1.134																																						
free 에제티미브	C _{max,ss} (ng/mL)	6.4	6.8	1.132																																						
	AUC τ ,ss (ng · hr/mL)	77.7	82.1	1.089																																						
						(AGT: Pitavastatin, AGZ: Ezetimibe)																																				
						<안전성> 이상반응 평가, 병용약물 복용 여부 확인, 신체 검진, 활력 징후, 임상실험실검사, 심전도 - 투여기간 중 A그룹 14건, B그룹 17건의 이상반응이 보고됨(경증, 회복) - 중대한 이상반응은 A그룹에서 1명에서 보고됨(muscle swelling(근육 종창, 중등증), rhabdomyolysis(횡문근 용해, 중증) - 약물관련성 많음 - 이외, 보고된 모든 이상반응의 중증도는 경증으로 평가 되었으며, 후유증 없이 회복되었음.																																				

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Tr eated)	투여용량	투 여 기 간	평가항목	결과																																																															
1상 BE	[P1(BE)] [AG1901_BE] (2021.1.13.-2021.8.23.) 건강한 자원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg, Ezetimibe 10 mg의 병용투여와 복합제 투여 시 약동학적 특성과 안전성을 비교평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 단회 경구, 공복 투여, 2x2 교차 임상시험 - 총 70명(군당 35명), 휴약기간14일					[약동학] · 일차 평가변수 : pitavastatin, ezetimibe(total) AUC _{0-t} C _{max} [약동학 평가결과] 각 단일제 병용 투여와 복합제 단독투여 비교 시 총 에제티미브 및 피타바스타틴 모두 생물학적동등성 입증 - Ezetimibe(Total)의 AUC _{0-t} 와 C _{max} 는 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 각각 [] 및 [] 으로 0.8-1.25 범위 내에 포함되었고, Pitavastatin 의 AUC _{0-t} 와 C _{max} 는 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 각각 [] 및 [] 로 0.8-1.25 범위 내에 포함되어 의약품동등성 평가기준을 만족함.																																																																
							<table border="1"> <thead> <tr> <th>순서군</th> <th>대상자 수</th> <th>제 1기</th> <th>휴약기</th> <th>제 2기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>35</td> <td>대조약</td> <td rowspan="2">14 일</td> <td>시험약</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>35</td> <td>시험약</td> <td>대조약</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 시험약: AGTZ의 1정 공복 단회 단독투여 - 대조약: AGT 1정과 AGZ 1정 공복 단회 병용투여 (약효동등성과 검토)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">구분</th> <th rowspan="2">Variable (unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean</th> <th rowspan="2">Ratio</th> <th rowspan="2">90% CI</th> </tr> <tr> <th>R(N=59)</th> <th>T(N=59)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">피타바스타틴 (1차)</td> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>76.971</td> <td>75.737</td> <td>0.9840</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (hr*ng/mL)</td> <td>210.001</td> <td>209.571</td> <td>0.9980</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <th rowspan="2">구분</th> <th rowspan="2">Variable (unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean</th> <th rowspan="2">Ratio</th> <th rowspan="2">90% CI</th> </tr> <tr> <th>R(N=59)</th> <th>T(N=59)</th> </tr> <tr> <td rowspan="2">에제티미브 (total) (1차)</td> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>71.481</td> <td>73.261</td> <td>1.0249</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (hr*ng/mL)</td> <td>513.875</td> <td>517.756</td> <td>1.0076</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">에제티미브 (free)</td> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>5.861</td> <td>5.573</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (hr*ng/mL)</td> <td>82.790</td> <td>79.029</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>시험약(T): 안국약품(주), 페바로젯정4/10밀리그램(코드명 : AGTZ) 대조약(R): 리바로정4밀리그램(피타바스타틴칼슘)(코드명 : AGT)과 이지트롤정(에제티미브)(코드명 : AGZ) 병용</p> <p><안전성 결과> - 임상시험용 의약품을 투여 받은 69명의 시험대상자 중 9명의 시험대상자(시험약: 4명, 대조약: 5명)에게서 11건(시험약: 6건, 대조약: 5건)의 이상반응이 발생하였고, 이중 7명의 시험대상자(시험약: 4명, 대조약: 3명)에게서 8건(시험약: 5건, 대조약: 3건)의 약물이상반응이 발생함. - 이상반응과 약물이상반응의 발생률은 시험약과 대조약에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. - 발생한 이상반응의 중증도는 5건은 경증, 2건은 중등증, 4건은 중증이었으며, 시험대상자들 중 추가 방문을 거부한 1명(A054)의 결과는 알 수 없음이었고, 이를 제외한 시험대상자 모두 이상반응이 회복됨/해결됨을 확인함. - 중대한 이상반응은 발생하지 않았고, 이외 안전성 평가를 위해 시행한 검사에서 이상반응으로 수집한 증상 이외에 임상적으로 유의한 비정상 결과는 관찰되지 않았고 두 치료군 모두 안전성은 양호하였음.</p>	순서군	대상자 수	제 1기	휴약기	제 2기	A	35	대조약	14 일	시험약	B	35	시험약	대조약	구분	Variable (unit)	Geometric LS Mean		Ratio	90% CI	R(N=59)	T(N=59)	피타바스타틴 (1차)	C _{max} (ng/mL)	76.971	75.737	0.9840	[]	AUC _t (hr*ng/mL)	210.001	209.571	0.9980	[]	구분	Variable (unit)	Geometric LS Mean		Ratio	90% CI	R(N=59)	T(N=59)	에제티미브 (total) (1차)	C _{max} (ng/mL)	71.481	73.261	1.0249	[]	AUC _t (hr*ng/mL)	513.875	517.756	1.0076	[]	에제티미브 (free)	C _{max} (ng/mL)	5.861	5.573	-	-	AUC _t (hr*ng/mL)	82.790	79.029	-	-
순서군	대상자 수	제 1기	휴약기	제 2기																																																																		
A	35	대조약	14 일	시험약																																																																		
B	35	시험약		대조약																																																																		
구분	Variable (unit)	Geometric LS Mean		Ratio	90% CI																																																																	
		R(N=59)	T(N=59)																																																																			
피타바스타틴 (1차)	C _{max} (ng/mL)	76.971	75.737	0.9840	[]																																																																	
	AUC _t (hr*ng/mL)	210.001	209.571	0.9980	[]																																																																	
구분	Variable (unit)	Geometric LS Mean		Ratio	90% CI																																																																	
		R(N=59)	T(N=59)																																																																			
에제티미브 (total) (1차)	C _{max} (ng/mL)	71.481	73.261	1.0249	[]																																																																	
	AUC _t (hr*ng/mL)	513.875	517.756	1.0076	[]																																																																	
에제티미브 (free)	C _{max} (ng/mL)	5.861	5.573	-	-																																																																	
	AUC _t (hr*ng/mL)	82.790	79.029	-	-																																																																	

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Tr eated)	투여용량	투 여 기 간	평가항목	결과																																																																																																																																																																																																																																																											
3상	[AG1901 P3] (2020.10.21.~2022.7.1.) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 Pitavastatin(AGT) + Ezetimibe(AGZ) 병용요법과 Pitavastatin(AGT) 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 요인설계 제3상 임상시험					- 일차 유효성 평가변수 : 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(%) [유효성 평가결과] 치료기(FAS) 단독요법 대비 병용요법 시 통계적으로 유의한 LDL- C 개선 효과 확인(모두 p<0.0001)																																																																																																																																																																																																																																																												
							<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">FAS</th> <th rowspan="2">LS Mean</th> <th colspan="3">overall</th> <th colspan="3">2mg</th> <th colspan="3">4mg</th> </tr> <tr> <th>P+E</th> <th>P</th> <th>p값</th> <th>P2+E</th> <th>P2</th> <th>p값</th> <th>P4+E</th> <th>P4</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">LDL-C</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">TC</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">TG</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HDL-C</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">non-HDL-C</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Apo A-1</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Apo B</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">LDL-C/ HDL-C ratio(%)</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">TC/ HDL-C ratio(%)</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">non-HDL-C/ HDL-C ratio(%)</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Apo-B /Apo</td> <td>4주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8주</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	FAS	LS Mean	overall			2mg			4mg			P+E	P	p값	P2+E	P2	p값	P4+E	P4	p값	LDL-C	4주										8주										TC	4주										8주										TG	4주										8주										HDL-C	4주										8주										non-HDL-C	4주										8주										Apo A-1	4주										8주										Apo B	4주										8주										LDL-C/ HDL-C ratio(%)	4주										8주										TC/ HDL-C ratio(%)	4주										8주										non-HDL-C/ HDL-C ratio(%)	4주										8주										Apo-B /Apo	4주										8주									
FAS	LS Mean	overall			2mg					4mg																																																																																																																																																																																																																																																								
		P+E	P	p값	P2+E	P2	p값	P4+E	P4	p값																																																																																																																																																																																																																																																								
LDL-C	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
TC	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
TG	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
HDL-C	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
non-HDL-C	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
Apo A-1	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
Apo B	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
LDL-C/ HDL-C ratio(%)	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
TC/ HDL-C ratio(%)	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
non-HDL-C/ HDL-C ratio(%)	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
Apo-B /Apo	4주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	8주																																																																																																																																																																																																																																																																	
	<p>- 대상환자군: 이상지질혈증 환자 총 270명</p> <p>- 도입기(최대8주)/치료기 8주/연장 연구 12주</p>  <p>- 시험군1 : Pitavastatin Calcium 2mg(이하 Pitavastatin 2 mg) + Ezetimibe 10mg</p> <p>- 대조군1 : Pitavastatin 2mg</p> <p>- 시험군2 : Pitavastatin 4mg + Ezetimibe 10mg</p> <p>- 대조군2 : Pitavastatin 4mg</p> <p>주연구 : 269명</p> <p>-시험군1: 69명 / 대조군1: 66명</p> <p>-시험군2: 67명 / 대조군2: 67명</p> <p>연장연구 : 149명</p> <p>-시험군1: 74명</p> <p>-시험군2: 75명</p>																																																																																																																																																																																																																																																																	

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Tr eated)	투여용량	투 여 기 간	평가항목	결과																																	
						<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">FAS</th> <th colspan="3">overall</th> <th colspan="3">2mg</th> <th colspan="3">4mg</th> </tr> <tr> <th>LS Mean</th> <th></th> <th>P+E</th> <th>P</th> <th>p값</th> <th>P2+E</th> <th>P2</th> <th>p값</th> <th>P4+E</th> <th>P4</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A-1 ratio(%)</td> <td>8주</td> <td colspan="9" style="background-color: #cccccc;"></td> </tr> </tbody> </table>	FAS		overall			2mg			4mg			LS Mean		P+E	P	p값	P2+E	P2	p값	P4+E	P4	p값	A-1 ratio(%)	8주										<p>PPS도 FAS와 유사한 경향 보임.</p> <p>(유지기) 치료가 및 유지기 모두에서 피타바스타틴과 에제티미브를 병용투여한 군(시험군)에서 LDL-C를 포함한 lipid parameter에 대한 유효성이 지속적으로 유지되는 경향이었으며, 치료기 동안 위약(피타바스타틴 단독투여)에서 시험약(피타바스타틴과 에제티미브 병용투여)으로 전환된 환자에서 시험약(에제티미브 병용투여)으로 인해 추가적으로 lipid parameter가 감소되는 경향이 확인되었음. PPS도 FAS와 유사한 양상을 보였으며, Lipid parameter의 소폭 변동은 임상적으로 유의미한 변화로 판단하기 어려울 것으로 판단됨. 참고로, 동일 조합 기 허가품목인 리바로젯정4/10mg, 2/10mg의 허가 시 임상시험결과와 전반적으로 유사한 경향을 보임.</p> <p><안전성 결과> - 대부분 경증(중증은 없었음) - 이상반응, 약물이상반응, 중대한 이상반응, 시험중지를 야기한 이상반응에 대해 각 시험군과 대조군간 통계적으로 유의한 차이 없었음. - 안전성 측면에서도 시험약과 대조약의 기존 허가사항에 따른 안전성 정보와 큰 차이를 보이지 않았음.</p>
FAS		overall			2mg			4mg																																
LS Mean		P+E	P	p값	P2+E	P2	p값	P4+E	P4	p값																														
A-1 ratio(%)	8주																																							

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

[AG1901_BE] 건강한 성인 자원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg, Ezetimibe 10 mg의 병용투여와 복합제 투여 시 약동학적 특성과 안전성을 비교평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 단회 경구, 공복 투여, 2x2 교차 임상시험 (2021.1.13.-2021.8.23.) 1상 BE 시험 (약효동등성과 검토)

- 시험목적 : 건강한 자원자를 대상으로 AGTZ(Pitavastatin 4mg/Ezetimibe 10mg) 단독투여와 AGT(Pitavastatin 4mg)과 AGZ(Ezetimibe 10mg)을 병용투여 시의 안전성 및 약동학적 특성 비교평가를 목적으로 하였음
- 임상시험실시기관 : 부민병원(서울) 임상시험센터(PI: 홍태곤 과장)
임상시험검체분석기관/약동학 분석 : 피피씨코리아(주)
- 시험설계 : 단회 경구 투여, 공개, 무작위배정, 공복, 2x2 교차 시험

순서군	대상자 수	제 1 기	휴약기	제 2 기
A	35	대조약	14 일	시험약
B	35	시험약		대조약

- 시험약: AGTZ 의 1 정 공복 단회 단독투여
- 대조약: AGT 1 정과 AGZ 1 정 공복 단회 병용투여

- 임상시험용의약품 : 각 기별 단회 공복 상태에서 투여, 매 투약전 10시간 이상 공복 상태를 유지하였고, 오전 8시경부터 차광(커튼 또는 블라인드로 차단하고, 나트륨 등 (Sodium lamp)의 조도를 50Lux 이하로 유지)하에 물 150 mL 와 함께 대조약1(1정)과 대조약2(1정)를 병용 또는 시험약 1정을 단독 경구 투여하였음.

- 시험약(T): AGTZ [피타바스타틴칼슘 4 mg/에제티미브 10 mg, 안국약품(주)]
- 대조약1(R1): AGT [리바로정4밀리그램(피타바스타틴칼슘), JW중외제약(주)]
- 대조약2(R2): AGZ [이지트를정(에제티미브) 10mg, 한국엠에스디(유)]

- 대상환자군 : 건강한 성인
 - 계획한 시험대상자수 : 70명(순서군당 35명)
 - 스크리닝 시험대상자 129명 중 선정 시험대상자수: 70명
 - Safety Set : 69명 (제1기 투약 전 중도탈락 A001 제외)
 - 완료한 시험대상자수 : 59명(중도탈락 10명: 이상반응 3명, 동의철회 7명)
 - Pharmacokinetic Set : 59명(총 에제티미브), 59명(피타바스타틴)
- 약동학 분석대상 : 피타바스타틴, 에제티미브(free, total)
- 약동학 채혈시점 : 투여 전 및 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72 h (각 시기별 19회, 총 38회)
 - Ezetimibe: 투여 전 (0 h), 투여 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72 h (각 시기별 19회, 총 38회)
 - Pitavastatin : 투여 전 (0 h), 투여 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48h (각 시기별 14회, 총 28회)

- 약동학적 평가변수
 - 일차 평가변수 : Pitavastatin 및 Ezetimibe(total)의 Cmax, AUCt
 - *1차 약동학 평가 변수의 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 0.8에서 1.25이내일 경우 동등하다고 평가하였음
 - 이차 평가변수 : Ezetimibe(free)의 Cmax, AUCt
Pitavastatin, Ezetimibe(total) 및 Ezetimibe(free)의 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, Vd/F

• 약동학 평가결과 :

- 약동학 결과, Pitavastatin 및 Ezetimibe(total)의 Cmax, AUCt 모두 기하평균비의 90% 신뢰구간이 의약품동등성 평가기준인 0.8-1.25에 포함되어 시험약과 대조약은 약동학적으로 동등하다고 평가하였음. (생물학적동등성 입증)

구분	Variable (unit)	Geometric LS Mean		Ratio	90% CI
		R(N=59)	T(N=59)		
피타바스타틴 (1차)	Cmax (ng/mL)	76.971	75.737	0.9840	██████████
	AUCt (hr*ng/mL)	210.001	209.571	0.9980	██████████
구분	Variable (unit)	Geometric LS Mean		Ratio	90% CI
		R(N=59)	T(N=59)		
총 에제티미브 (1차)	Cmax (ng/mL)	71.481	73.261	1.0249	██████████
	AUCt (hr*ng/mL)	513.875	517.756	1.0076	██████████
에제티미브 (free)	Cmax (ng/mL)	5.861	5.573	-	-
	AUCt (hr*ng/mL)	82.790	79.029	-	-
시험약(T): 안국약품(주), 페바로젯정4/10밀리그램(코드명 : AGTZ) 대조약(R): 리바로정4밀리그램(피타바스타틴칼슘)(코드명 : AGT)과 이지트룰정(에제티미브) (코드명 : AGZ) 병용					

• 안전성 평가결과 :

- 임상시험용 의약품을 투여 받은 69명의 시험대상자 중 9명의 시험대상자(시험약: 4명, 대조약: 5명)에게서 11건(시험약: 6건, 대조약: 5건)의 이상반응이 발생하였고, 이중 7명의 시험대상자(시험약: 4명, 대조약: 3명)에게서 8건(시험약: 5건, 대조약: 3건)의 약물이상반응이 발생함.
- 이상반응과 약물이상반응의 발생률은 시험약과 대조약에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.
- 발생한 이상반응의 중증도는 5건은 경증, 2건은 중등증, 4건은 중증이었으며, 시험대상자들 중 추가 방문을 거부한 1명(A054)의 결과는 알 수 없음이었고, 이를 제외한 시험대상자 모두 이상반응이 회복됨/해결됨을 확인함.
- 중대한 이상반응은 발생하지 않았고, 이외 안전성 평가를 위해 시행한 검사에서 이상반응으로 수집한 증상 이외에 임상적으로 유의한 비정상 결과는 관찰되지 않았고 두 치료군 모두 안전성은 양호하였음.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

[AG1901_DI] 건강한 성인 지원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg(AGT)과 Ezetimibe 10 mg (AGZ)을 단독 및 병용하여 경구투여 시 약동학적 상호작용과 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개형, 교차, 반복 투여 임상시험 (2019.10.22.-2020.2.25.) 1상 DDI 임상시험

- 임상시험 실시기관 : 가천길병원 임상시험센터 신동성 교수
분석기관 : (주)한국의약연구소
- 시험목적 : 건강한 성인 지원자를 대상으로 Pitavastatin 4 mg과 Ezetimibe 10mg을 각각 반복하여 단독으로 투여했을 때와 병용투여했을 때의 내약성 및 약동학적 특성을 비교평가함.
- 시험설계 : 공개, 무작위배정, 반복 투여, 2-중재군, 단일순서·교차 임상시험

그룹	대상자 수	제1기	제2기*	주적방문
A	22명	Pitavastatin*	Pitavastatin + Ezetimibe*	마지막 투약일 (또는 임상시험 종료일) 이후 6d ± 1d
B	26명	Ezetimibe**	Pitavastatin + Ezetimibe**	

* Pitavastatin 4일 반복 투여 (제 1기), Pitavastatin + Ezetimibe 6일 반복 병용 투여 (제 2기)

** Ezetimibe 6일 반복 투여 (제 1기), Pitavastatin + Ezetimibe 4일 반복 병용 투여 (제 2기)

A 중재군(22명)

제1기 : 리바로정4mg 1정, 1일 1회 4일 반복

제2기 : 리바로정4mg, 이지트롤정10mg 1정씩 병용하여 1일 1회 6일 반복투여

B 중재군 (26명)

제1기 : 이지트롤정10mg, 1일 1회 6일 반복

제2기 : 이지트롤정10mg, 리바로정 4mg 1정씩 병용하여 4일간 반복투여

*매일 오전 8시 경 공복시 물 150 mL와 함께 경구투여

- 대상환자 군 : 만 19세 이상~45세 이하 건강한 성인 남성
- 등록된 시험대상자 수 : 총 48명(순서군 A 22명, 순서군 B 26명)
- 투약한 시험대상자 수 : 총 46명(순서군 A 22명, 순서군 B 24명)
- 중도탈락된 시험대상자 수 : 총 7명(순서군 A 3명, 순서군 B 4명)
- 완료한 시험대상자 수 : 41명(순서군 A 19명, 순서군 B 22명)
- 약동학 분석대상 : 에제티미브(total, free), 피타바스타틴
- 약동학 채혈시점 :
 - A군(각 14회): Day 4, 10의 투약 직전(0h), 투약 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24h
 - B군(각 14회): Day 6, 10의 투약 직전(0h), 투약 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24h
- 약동학 평가변수 :
 - 일차 평가변수 :
 - A군 : Pitavastatin의 AUC τ,ss 및 Cmax,ss
 - B군 : Ezetimibe(total)의 AUC τ,ss 및 Cmax,ss
 - 단독 및 Pitavastatin, Ezetimibe 병용 투여 시 기하평균 값과, 단독 대비 병용 투여 시 기하평균 비의 점추정치 및 90% 신뢰구간을 산출하였음

- 이차 평가변수 :

A군 : Pitavastatin의 Tmax,ss

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

● 약동학적 특성평가 : Pitavastatin와 ezetimibe를 단독 또는 병용하여 반복투여 후, 항정상태에서

- 피타바스타틴에 대한 약동학적 평가 결과 Cmax,ss 대한 단독 투여 대비 병용투여의 기하 평균비의 점추정치 및 90% 신뢰구간이 1.025 [] 로 동등성범위 (0.8-1.25) 를 만족하였고, AUC τ ,ss에 대해 1.036 [] 로 동등성 범위 (0.8-1.25)를 만족하였음
- 에제티미브(total)에 대한 약동학적 평가 결과 Cmax,ss는 단독 투여 대비 병용 투여의 기하평균비의 점추정치 및 90% 신뢰구간이 1.251 [] 로, AUC τ ,ss에 대해 1.134 [] 로 동등성 범위를 만족하지 못하였고 경미하게 증가하는 경향을 보였음.
- Pitavastatin의 단독투여 대비 병용투여 시의 노출도(Cmax,ss와 AUC τ ,ss)는 신뢰구간 0.8-1.25에 포함되고, total ezetimibe 및 free ezetimibe는 병용 투여 시 경미한 수준의 증가가 나타나나, 약동학적 상호작용은 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 평가되었음. (총 에제티미브에 대한 병용 투여 시 약동학적 상호작용은 기존의 문헌에서 보고된 사례에 비추어 볼 때, 환자의 내약성 및 지질강화 효과에 미치는 영향의 임상적 의미가 크지 않을 것으로 판단)

Geometric mean	구분	PK parameter		
		단독투여군 (피타바스타틴4mg 또는 에제티미브10mg)	병용투여군 (피타바스타틴4mg +에제티미브10mg 병용)	기하평균비의 점추정치 (GMR Point Estimate) [90% CI]
피타바스타틴	Cmax,ss (ng/mL)	84.0	87.8	1.025 []
	AUCτ,ss(ng·hr/mL)	173.5	176.4	1.036 []
total 에제티미브	Cmax,ss (ng/mL)	59.2	72.9	1.251 []
	AUCτ,ss(ng·hr/mL)	408.3	453.1	1.134 []
free 에제티미브	Cmax,ss (ng/mL)	6.4	6.8	1.132 []
	AUCτ,ss(ng·hr/mL)	77.7	82.1	1.089 []

(AGT: Pitavastatin, AGZ: Ezetimibe)

● 안전성 평가결과 :

- 대상자 48명 중 17명의 대상자에서 37건의 이상반응이 발생하였으며, 임상시험용의약품과 관련성을 배제할 수 없는 경우는 15명의 대상자에서 31건(A그룹 14건, 그룹 17건)이 발생하였음. 임상시험용의약품과 관련성을 배제할 수 없는 이상반응은 A 그룹에서는 pitavastatin 단독투여군에서는 6명의 대상자에서 7건, pitavastatin, ezetimibe 병용투여군에서 4명의 대상자에서 7건이 발생하였음. 임상시험용의약품과 관련있는 이상반응은 두통(headache), 설사(diarrhoea) 순으로 빈도가 높았음.
- A그룹 pitavastatin, ezetimibe 병용투여기 1명의 대상자에서 근육 종창(muscle swelling), 횡문근 용해(rhabdomyolysis)의 중대한 이상반응이 보고되었고 중증도는 각각 중등증, 중증으로 판단되었으며, 임상시험용의약품과의 관련성은 ‘관련성이 많음’ 으로 평가되었음. 이외, 보고된 모든 이상반응의 중증도는 경증으로 평가되었으며, 후유증 없이 회복되었음.
- B그룹에서는 ezetimibe 단독투여군에서는 6명의 대상자에서 13건, ezetimibe, pitavastatin 병용투여군에서 4명의 대상자에서 4건의 이상반응이 임상시험용의약품과 관련있는 이상반응으로 평가되었

고, 복통(abdominal pain), 기침(cough), 소화 불량(dyspepsia), 사지 통증(pain in extremity) 등이 상대적 빈도가 높았음. 모든 이상반응의 중증도는 경증으로 평가되었으며, 후유증을 남기지 않고 회복되었음.

- 임상시험용 의약품과 관련있는 이상반응은 A그룹과 B그룹 모두에서 투약군에 따라 발생 건수와 대상자 수에서 통계적 차이를 보이지 않았음. 아울러, 중대한 이상반응에 따른 임상실험실검사 결과를 제외한 임상실험실 검사와 활력징후, 심전도 및 신체검사 소견 등에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았음.
- 결론적으로, 건강 자원자에서 pitavastatin과 ezetimibe를 병용하여 투여하였을 때의 내약성은 pitavastatin과 ezetimibe를 단독으로 투여했을 때와 유사한 것으로 판단하였음.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

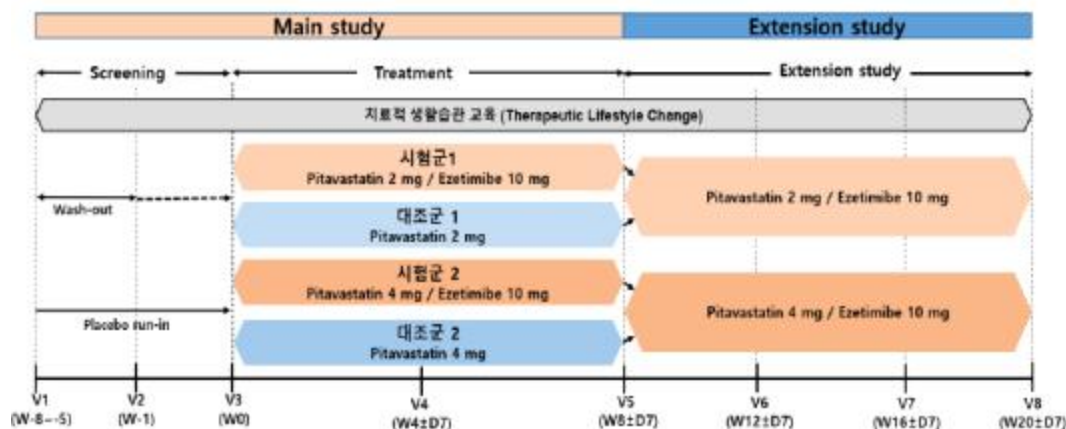
●핵심임상시험 1건 제출

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 Pitavastatin + Ezetimibe 병용요법과 Pitavastatin 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 요인설계 제3상 임상시험

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[AG1901 P3] 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 Pitavastatin(AGT) + Ezetimibe(AGZ) 병용요법과 Pitavastatin(AGT) 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 요인설계 제 3 상 임상시험(2020.10.21.~2022.7.1.)

- 시험목적 : 원발성 이상지질혈증 환자에서 피타바스타틴+에제티미브 병용투여군과 피타바스타틴 단독투여군의 유효성과 안전성을 비교 평가하고자 함
 - 일차 목적 : 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 Pitavastatin + Ezetimibe 병용요법이 Pitavastatin 단일요법 대비 low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C) 변화율 저하 효과가 우월함을 입증하기 위함
 - 이차 목적 : 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 Pitavastatin + Ezetimibe 병용요법과 Pitavastatin 단독요법 간 투여 전후 지질 관련 지표 및 hs-CRP의 변화를 통해 유효성을 확인하고자 하며, 안전성을 평가하고자 함.
- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 평행, 요인설계, 3상 임상시험
 - 지질조절제 투여여부에 따라 휴약기(washout period)를 포함한 위약 도입기(placebo run-in period)를 실시하였으며, 치료적 생활습관교정(therapeutic lifestyle change, TLC)을 병행하였음
 - 위약 도입기(단일눈가림, 최대 8주)/ 치료기 8주/ 연장 연구 12주



주 연구					연장 연구		
도입기		치료기					
방문 1	방문 2	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	방문 7	방문 8
W-8~W-5	W-1 이내	W0	W4±D7	W8±D7	W12±D7	W16±D7	W20±D7
스크리닝	Baseline 임상시험 실 검사	무작위 배정	중간 방문	주 연구 종료 방문	중간방문	중간방문	연장 연구 종료 방문

- 시험군1 : Pitavastatin Calcium 2mg(이하 Pitavastatin 2 mg) + Ezetimibe 10mg
- 대조군1 : Pitavastatin 2mg
- 시험군2 : Pitavastatin 4mg + Ezetimibe 10mg
- 대조군2 : Pitavastatin 4mg

● 임상시험 방법

1) 스크리닝기(위약 도입기(단일 눈가림) 포함)

- 임상시험에 적합한 것으로 확인된 경우, 지질조절제 투여여부에 따라 휴약기(washout period)를 포함한 위약 도입기(placebo run-in period)를 실시하였으며, 치료적 생활습관교정(therapeutic lifestyle change, TLC)을 병행하였음
- 위약도입기 적용 원칙
 - 1) 고콜레스테롤혈증을 처음 진단받은 환자는 위약 도입기를 Visit 2 이전 최소 4주간 수행해야 하며, Visit 3까지 지속하였음
 - 2) 기존에 지질조절제를 투여 중인 대상자는 휴약기를 포함한 위약 도입기를 Visit 2 이전 최소 4주간 수행해야 하며, Visit 3까지 지속 하였음
 (단, 스크리닝 시점을 기준으로 2주 이내에 2주 이상 fibrate를 투여 중인 대상자의 경우, 투여를 중단하고 휴약 및 위약 도입기를 Visit 2 이전 최소 6주간 수행 하였음)

2) 치료기 I(treatment period I)

- 선정/제외기준에 적합한 시험대상자에 한하여 시험군1(Pitavastatin 2 mg + Ezetimibe 10 mg), 대조군1(Pitavastatin 2 mg), 시험군2(Pitavastatin 4 mg + Ezetimibe 10 mg), 대조군2(Pitavastatin 4 mg)에 1:1:1:1로 무작위배정하였음
- 무작위배정 후 배정된 군에 따라 해당 임상시험용 의약품을 8주간 투여하였으며, TLC를 지속적으로 수행하였음

3) 치료기 II(treatment period II)

- 주 연구 완료 시점(Visit 5 방문)에 시행한 기관 검사실 검사결과(LDL-C)가 NCEP ATP III guideline의 위험군 분류에 따라 목표 LDL-C 수치에 도달하여 안정적으로 연장 연구의 의약품 투여가 가능한 것으로 확인된 경우, 대상자는 연장 연구에 참여하여 치료기 II를 12주간 시행하였음

● 임상시험용의약품 : 식사와 관계없이 1일 1회 아침시간(가능한 매일 일정한 시간)에 경구 투여

- 리바로정(피타바스타틴) 2, 4mg 또는 위약
- 이지트룰정(에제티미브) 10mg 또는 위약
- 임상시험용의약품 투여방법 :
 - 1) 위약 도입기(placebo run-in period): 최소 4주, 단일눈가림
 - 2) 치료기 I (8주, 이중눈가림)+치료기 II(12주, 공개)

투여군	도입기 최대 8 주 (1 일 1 회 총 1 정)	치료기 8 주 (1 일 1 회 총 3 정)	연장 연구 12 주 (1 일 1 회 총 3 정)
시험군 1	AGT2 정의 위약	AGT2+AGZ+AGT4 정의 위약	AGT2+AGZ+AGT4 정의 위약
대조군 1	AGT2 정의 위약	AGT2+AGZ 정의 위약+AGT4 정의 위약	
시험군 2	AGT2 정의 위약	AGT4+AGZ+AGT2 정의 위약	AGT4+AGZ+AGT2 정의 위약
대조군 2	AGT2 정의 위약	AGT4+AGZ 정의 위약+AGT2 정의 위약	

• 대상자 수 :

- 목표 대상자 수 : 264명(각 군당 66명)

- 등록/완료 대상자 수 : 270명/251명

• 주연구 : 269명 (시험군1: 69명 / 대조군1: 66명 / 시험군2: 67명 / 대조군2: 67명)

[FAS군: 256 명, PPS군: 235 명, Safety군: 269 명]

• 연장연구 : 149명 (시험군1: 74명 / 시험군2: 75명)

[주연구 완료한 251명 중 102명(동의 철회 61명, LDL-C 수치가 NCEP ATP III

치료목표에 도달하지 못한 경우 40명, 중대한 임상시험계획서 위반 1명) 제외]

- 중도탈락 대상자 수: 19명(동의 철회 8명, 이상반응 또는 중대한 이상반응으로 시험 지속이 곤란한 경
우 7명, 병용금지 약물을 투여하였거나 투여가 필요한 경우 2명, 중대한 임상시험계획서 위반 1명, 시
험자 판단에 의해 임상시험 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우 1명)

• 주요 선정 기준 :

<스크리닝 선정기준>

1) 서면 동의일을 기준으로 만 19세 이상, 80세 미만인 자

2) 원발성 고콜레스테롤혈증 환자, 지질조절제를 투여하고 있는 경우 시험자 판단에 따라 기존 치료
약물을 중단하고 본 임상시험에 계획된 임상시험용 의약품의 투여가 가능한 자

3) 스크리닝에서 실시한 임상실험실 검사(기관) 중 다음의 실험실적 검사 수치를 만족하는 자

- Triglyceride (TG) < 400 mg/dL(기관 검사실 검사 결과 기준)

- LDL-C ≤ 250 mg/dL(기관 검사실 검사 결과 기준)

4) 본 임상시험 참여에 대해 자발적으로 동의서에 서명한 자

<무작위배정 선정기준>

1) Visit 2에 시행한 중앙 검사실 검사(중앙) 수치가 다음을 만족하는 자

- TG < 400 mg/dL(중앙 검사실 검사 결과 기준)

- LDL-C ≤ 250 mg/dL(중앙 검사실 검사 결과 기준)

2) LDL-C 수치가 NCEP ATP III guideline의 항이상지질혈증약 투여 고려 기준에 해당하는 자

#NCEP ATP III

위험군 분류		LDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)	
Group 1	심혈관계 위험 인자 ^a 0-1 개	160-250	< 400	
Group 2	심혈관계 위험 인자 ^a 2 개 이상	10 년 위험 ^b < 10%		160-250
		10% ≤ 10 년 위험 ^b ≤ 20%		130-250
Group 3	관상동맥질환 혹은 이에 상응하는 위험 ^a (10 년 위험 ^b > 20%)	100-250		

a) 심혈관계 위험인자

- ① 현재 흡연자(1개월 이내의 흡연 시 현재 흡연자로 간주)
- ② 수축기 혈압 ≥ 140 mmHg, 또는 이완기 혈압 ≥ 90mmHg인 자(또는 항고혈압제 복용)
- ③ HDL-C < 40 mg/dL (단, HDL-C ≥ 60 mg/dL인 경우 보호인자로 간주하여 총 위험인자 수에서 하나를 감하였다.)
- ④ 조기 관상동맥 질환 가족력: 부모, 형제자매 중 남자 < 55세, 여자 < 65세에서 관상동맥질환 발병
- ⑤ 연령: 남자 ≥ 45세, 여자 ≥ 55세

b) 10년 위험: Framingham risk score 계산법에 따른 10년 위험도

- ① 만 19세의 경우 20-34세 범주로 간주하여 위험도를 계산

c) 관상동맥 질환 혹은 이에 상응하는 위험: 아래의 병력 중 하나 이상을 가진 자

- ① 관상동맥질환: 심근경색, 불안정 또는 안정 협심증, 관상동맥시술(혈관 성형술 또는 우회술) 또는 임상적 의미를 가지는 심근허혈의 증거
- ② 관상동맥 질환에 상응하는 위험:
 - 당뇨병
 - 비관상동맥경화증의 임상증상(말초동맥질환, 복부 대동맥류 및 경동맥 질환(임상 허혈 발작 또는 뇌졸중 또는 경동맥 발작 또는 경동맥 동맥의 50% 이상의 폐쇄)
 - 임상적으로 유의한 관상동맥 및 말초동맥질환(죽상동맥경화증, 복부 대동맥류, 경동맥 질환 등)
 - 심혈관계 위험인자 2 개 이상이면서 10년 위험 > 20%인 경우

• 주요 제외 기준 :

- 1) 임상시험 참여 시 다음의 동반질환 및 임상실험실 검사 수치가 다음 중 어느 하나에 만족하는 자
 - 중증의 간장애 환자(Aspartate Transaminase (AST), Alanine Transaminase (ALT) ≥ 3 X Upper limit of normal (ULN))
 - Creatine Kinase (CK) ≥ 5 X ULN
 - 중증의 신기능 저하 환자(Serum Creatinine ≥ 2 X ULN)
 - 조절되지 않는 당뇨병 환자(스크리닝 시점에서 HbA1c ≥ 9%)
 - 조절되지 않는 갑상선 기능 이상자(TSH ≥ 1.5 X ULN)
 - 조절되지 않는 고혈압 환자(SBP ≥ 180 mmHg 또는 DBP ≥ 110 mmHg)
- 2) 하기 질환의 병력 또는 수술/시술력이 있는 자
 - 스크리닝 12주 이내에 불안정성 협심증, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 뇌혈관 질환, 관상동맥 우회술 또는 관상동맥 중재술
 - 스크리닝 5년 이내에 악성 종양의 진단
 - 근병증 또는 횡문근 용해증
- 3) 하기 동반질환이 있는 자
 - NYHA Class III 또는 IV로 분류되는 울혈성 심부전증 환자
 - 조절되지 않는 부정맥
 - 활동성 간질환
 - 담도폐쇄 및 담즙울체 환자
 - 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자
 - 알코올 또는 약물 남용 환자
- 4) 임상시험 기간 동안 하기 약물, 식품의 투여 및 복용이 예상되는 자(상세 내용은 ‘9.3.6 Prior and

Concomitant Therapy' 항 참조)

- 임상시험용 의약품 외에 타 지질조절제
 - 혈중 지질에 영향을 미칠 수 있는 약물 또는 식품
 - 임상시험용 의약품과 약물 상호작용이 있는 약물
- 5) 임상시험용 의약품의 흡수에 영향을 줄 수 있는 소화기질환(크론병, 소화성궤양, 급성 또는 만성췌장염 등)을 동반하거나 위장관계 수술의 과거력이 있는 자(단, 맹장수술이나 탈장수술은 제외함)
 - 6) 스크리닝 12주 이내에 estrogen을 투여 받은 환자 또는 임상시험 기간 동안 투여가 예상되는 환자(단, 임상시험 기간 동안 용량 변화가 예상되지 않으면 호르몬대체요법(hormone replacement therapy, HRT)을 받은 환자는 제외함)
 - 7) 갈락토오스 불내성(Galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(Glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 자
 - 8) 임상시험용 의약품, 구성성분 및 유사계열 약물에 과민증 또는 알러지 기왕력이 있는 자
 - 9) 임신가능성이 있는 여성 중 임상시험 기간 동안 의학적으로 허용된 피임 방법으로 피임하기에 동의하지 않는 자(자궁 내 장치(IUD(Intrauterine device) 또는 IUS(Intrauterine system)), 난관 결찰, 이중 차단법(남성용 콘돔, 여성용 콘돔, 자궁 경부 캡, 피임용 격막, 피임용 스펀지와 같은 차단법의 복합적 사용), 살정자제를 병용한 단일 차단법)
 - 10) 임부 또는 수유부
 - 11) 임상시험 참여 12주 이내에 다른 임상시험용 의약품을 투여 받은 자
 - 12) 기타 사유로 시험자가 본 임상시험의 대상자로 부적합하다고 판단하는 경우

• 평가변수 :

- 일차 유효성 평가변수 : 베이스라인(방문 2) 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)

- 이차 유효성 평가변수(Secondary endpoints)

- 1) 베이스라인 대비 4주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)
- 2) 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 LDL-C 수치 변화량
- 3) 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 지질 관련 지표* 변화율(% change) 및 변화량

* 지질 관련 지표

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

4) 베이스라인 대비 4주, 8주 시점의 hs-CRP 수치 변화율(% change) 및 변화량

5) 4주, 8주 시점의 NCEP-ATP III guideline에 따른 목표 LDL-C 수치 달성률(%)

***NCEP ATP III**

위험군 분류		LDL-C (mg/dL)
Group 1	심혈관계 위험 인자 0-1 개	< 160
Group 2	심혈관계 위험 인자 2 개 이상	10년 위험 ^b < 10%
		10% ≤ 10년 위험 ^b ≤ 20%
Group 3	관상동맥질환 혹은 이에 상응하는 자 ^a (10년 위험 ^b > 20%)	< 100

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

- 탐색적 평가변수 :

1) 베이스라인(방문 2) 대비 8주, 12주, 16주, 20주 시점의 혈당 관련 지표* 수치 변화율(% change) 및 변화량

* 혈당 관련 지표

(1) Adiponectin, (2) HbA1c, (3) FPG(Fasting plasma glucose), (4) Fasting serum insulin, (5) HOMA-IR, (6) HOMA- β

탐색적 평가변수 2)-5)의 경우, 주 연구에서의 배경군에 따라 연장 연구 기간 동안 측정된 결과값을 각 군별로 분석한다.

2) 베이스라인(방문 2) 대비 12주, 16주, 20주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change) 및 변화량

3) 8주 시점 대비 12주, 16주, 20주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change) 및 변화량

4) 베이스라인(방문 2) 대비 12주, 16주, 20주 시점의 지질 관련 지표* 변화율(% change) 및 변화량

5) 8주 시점 대비 12주, 16주, 20주 시점의 지질 관련 지표* 변화율(% change) 및 변화량

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

6) 베이스라인(방문 2) 대비 12주, 16주, 20주 시점의 hs-CRP 수치 변화율(% change) 및 변화량

7) 8주 시점 대비 12주, 16주, 20주 시점의 hs-CRP 수치 변화율(% change) 및 변화량

8) 20주 시점의 NCEP-ATP III guideline에 따른 목표 LDL-C 수치 달성률(%)

● 통계분석계획 :

- 통계분석 방법은 주 연구에서는 주 연구 기간 동안 투여한 군(시험군1(AGT2+AGZ), 대조군1 (AGT2), 시험군2(AGT4+AGZ), 대조군2(AGT4))별로 결과를 제시하였고, 각 시험군과 대조군 (시험군1(AGT2+AGZ) vs 대조군1(AGT2), 시험군2(AGT2+AGZ) vs 대조군2(AGT4))간 차이가 있는지에 대한 통계 검정 결과를 제시하였음.

- 일차 유효성 평가변수의 경우 투여군간 차이에 대해서 투여군, 층화요인(NCEP ATP III guideline에 따른 그룹), 시점(각 방문), 투여군과 시점간 교호작용, 베이스라인 LDL-C를 포함한 반복측정 혼합모델(MMRM)을 이용하여 분석하였음. 이 때 REML(Restricted Maximum Likelihood) 접근방법과 비 구조화된 분산-공분산 구조를 사용하였음. 이로부터 보정된 투여군별 최소제곱 평균(Least Square Mean, LSM), 표준오차(Standard Error, SE), 95% 신뢰구간 및 투여군간 최소 제곱 평균(LSM) 차이 및 95% 양측 신뢰구간과 p값을 제시하였음. 이차 유효성 평가변수의 경우 연속형 변수는 일차 유효성 평가변수에서 베이스라인만 각 평가변수의 베이스라인으로 변경한 동일한 모형으로 분석하고, 범주형 변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였음.

- **일차 유효성 평가결과:** (주 분석군 FAS) 일차 평가변수인 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)를 분석한 결과, 베이스라인 대비 8주 시점의 군 내 비교 시 모든 군에서 통계적으로 유의한 감소를 보였으며, 단독요법 대비 병용요법 진행 시 통계적으로 유의한 LDL-C 개선효과를 확인하였음(모두 p<.0001).

Table 11.1 베이스라인(방문 2) 대비 8주(방문 5) 시점의 LDL-C 수치 변화율 (주 연구 FAS)

		시험군1 N=65	대조군1 N=64	시험군2 N=64	대조군2 N=63
Baseline (방문 2)	n	65	64	64	63
	Mean ± SD	169.03 ± 27.03	166.06 ± 30.66	167.44 ± 33.66	161.63 ± 30.79
	Median	169.00	163.00	164.00	163.00
	Min, Max	106.00, 232.00	106.00, 249.00	103.00, 235.00	111.00, 229.00
8주 (방문 5)	n	60	63	64	60
	Mean ± SD	85.20 ± 26.00	103.05 ± 27.47	71.97 ± 23.49	93.18 ± 21.54
	Median	81.00	102.00	69.50	95.00
	Min, Max	43.00, 170.00	43.00, 201.00	34.00, 183.00	41.00, 145.00
% Change (Baseline 대비 8주)	n	60	63	64	60
	Mean ± SD	-49.08 ± 15.32	-37.88 ± 11.97	-56.66 ± 12.30	-42.00 ± 9.72
	Median	-52.31	-38.32	-58.48	-43.06
	Min, Max	-67.66, 12.75	-69.93, -9.43	-75.71, 2.44	-68.94, -20.33
	LS Mean ± SE	-49.06 ± 1.83	-37.89 ± 1.80	-56.64 ± 1.52	-42.21 ± 1.53
	Difference between LS Mean	-11.17 ± 2.46		-14.43 ± 2.00	
	95% CI	(-16.04, -6.30)		(-18.40, -10.46)	
	p-value†	<0.0001		<0.0001	

† 두여군 간 비교를 위한 Mixed-Effect Model Repeated Measure with REML, unstructured variance-covariance matrix (두여군, 층화요인(NCEP ATP III guideline에 따른 그룹), 시점(각 방문), 두여군과 시점간 교호작용, 베이스라인 LDL-C)

Table 11.7 베이스라인(방문 2) 대비 8주(방문 5) 시점의 LDL-C 수치 변화율 (주 연구 PPS)

		시험군1 N=54	대조군1 N=62	시험군2 N=61	대조군2 N=58
Baseline (방문 2)	n	54	62	61	58
	Mean ± SD	168.94 ± 26.93	166.29 ± 31.12	166.95 ± 33.67	162.28 ± 30.68
	Median	170.00	163.50	164.00	163.50
	Min, Max	106.00, 232.00	106.00, 249.00	103.00, 235.00	111.00, 229.00
8주 (방문 5)	n	54	62	61	58
	Mean ± SD	84.87 ± 25.17	103.32 ± 27.60	70.46 ± 19.18	93.29 ± 21.59
	Median	81.00	102.50	70.00	95.00
	Min, Max	43.00, 170.00	43.00, 201.00	34.00, 128.00	41.00, 145.00
% Change (Baseline 대비 8주)	n	54	62	61	58
	Mean ± SD	-49.30 ± 14.75	-37.77 ± 12.04	-57.24 ± 11.35	-42.30 ± 9.66
	Median	-52.28	-38.20	-58.62	-43.22
	Min, Max	-67.66, 12.75	-69.93, -9.43	-75.71, 2.44	-68.94, -20.33
	LS Mean ± SE	-49.45 ± 1.92	-37.96 ± 1.78	-57.28 ± 1.48	-42.61 ± 1.50
	Difference between LS Mean	-11.49 ± 2.50		-14.67 ± 1.94	
	95% CI	(-16.44, -6.54)		(-18.51, -10.83)	
	p-value†	<0.0001		<0.0001	

† 두여군 간 비교를 위한 Mixed-Effect Model Repeated Measure with REML, unstructured variance-covariance matrix (두여군, 중화요인(NCEP ATP III guideline에 따른 그룹), 시점(각 방문), 두여군과 시점간 교호작용, 베이스라인 LDL-C)

● 이차 유효성 평가결과 :

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

● 전체이상반응:

- (주 연구기간) 안전성 평가 대상자 269명에서의 이상반응 발생률은 총 20.82%(56/269명, 82건), 이 중 약물이상반응 발생률은 6.69%(18/269명, 24건)였음. 중대한 이상반응 발생률은 0.37%(1/269명, 1건(시험군 1: 방광염))였으며, 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음. 단독요법 대비 병용요법 별 구간 비교를 실시한 결과, 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음(p>0.05).
 - 시험군1(AGT2+AGZ)의 이상반응(TEAE) 발현율은 23.19%(16/69명, 29건), 약물이상반응 발현율은 10.14%(7/69명, 10건)였음. 중대한 이상반응 발현율은 ‘방광염(Cystitis)’ 1.45%(1/69명, 1건)로 중

대한 약물이상반응은 아니었으며, 시험중지를 야기한 이상반응 발현율은 ‘무력증(Asthenia)’, ‘식욕 감소(Decreased appetite)’, ‘호흡 곤란(Dyspnoea)’ 각 1.45%(1/69명, 1건)였음.

- 대조군1(AGT2)의 이상반응(TEAE) 발현율은 13.64%(9/66명, 12건), 약물이상반응 발현율은 3.03%(2/66명, 2건)였으며, 중대한 이상반응 및 시험중지를 야기한 이상반응은 발현되지 않았음.
- 시험군2(AGT4+AGZ)의 이상반응(TEAE) 발현율은 26.87%(18/67명, 22건), 약물이상반응 발현율은 7.46%(5/67명, 6건)였음. 시험중지를 야기한 이상반응 발현율은 ‘치통(Toothache)’, ‘혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(Blood creatine phosphokinase increased)’ 각 1.49%(1/67명, 1건)였으며, 중대한 이상반응은 발현되지 않았음.
- 대조군2(AGT4)의 이상반응(TEAE) 발현율은 19.40%(13/67명, 19건), 약물이상반응 발현율은 5.97%(4/67명, 6건)였음. 시험중지를 야기한 이상반응 발현율은 ‘두드러기(Urticaria)’ 2.99%(2/67명, 2건), ‘설사(Diarrhoea)’, ‘입 건조(Dry mouth)’ 각 1.49%(1/67명, 1건)였으며, 중대한 이상반응은 발현되지 않았음.

- 모든 투여군에서 발현된 이상반응의 대부분은 ‘경증’이었으며, ‘중증’의 이상반응은 발현되지 않았으며, 이상반응, 약물이상반응, 중대한 이상반응, 시험중지를 야기한 이상반응에 대하여 각 시험군과 대조군 간(시험군1(AGT2+AGZ) vs 대조군1(AGT2), 시험군2(AGT4+AGZ) vs 대조군2(AGT4)) 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
- 임상실험실 검사 결과, 혈액화학적 검사에서 치료기 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 후 임상적으로 유의한 비정상(CS) 소견을 나타내어 이상반응으로 수집된 사항은 시험군1(AGT2+AGZ)에서 ‘혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(Blood creatine phosphokinase increased)’, ‘알라닌 아미노전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)’, ‘아스파르트산 아미노전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)’ 각 1건, 시험군2(AGT4+AGZ)에서 ‘혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(Blood creatine phosphokinase increased)’ 2건이었으며, 이 중 약물이상반응은 시험군1(AGT2+AGZ)에서 ‘혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(Blood creatine phosphokinase increased)’, ‘알라닌 아미노전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)’, ‘아스파르트산 아미노전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)’ 각 1건, 시험군2(AGT4+AGZ)에서 ‘혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(Blood creatine phosphokinase increased)’ 1건이었음.
- 활력징후와 관련하여 이상반응으로 수집된 사항은 시험군2(AGT4+AGZ)에서 ‘혈압 감소(Blood pressure decreased)’ 1건이었으나, 약물이상반응은 아니었음.
- 임상시험용의약품 투여 후(방문 3)부터 주 연구 종료 시까지 한 번이라도 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 3배 이상인 시험대상자는 시험군1(AGT2+AGZ)과 대조군2(AGT4)에서 각 1명었고, CK 수치가 정상 상한치의 10배 이상인 시험대상자는 시험군2(AGT4+AGZ)와 대조군2(AGT4)에서 각 1명이었으며, 이에 대하여 각 시험군과 대조군 간(시험군1(AGT2+AGZ) vs 대조군1(AGT2), 시험군2(AGT4+AGZ) vs 대조군2(AGT4)) 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
- 그 밖에 혈액학적 검사, 소변 검사, 신체검진, 심전도 검사 결과결과, 임상시험용 의약품 투여 후 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음..

- **(연장연구)** 안전성 평가 대상자 149명에서의 총 이상반응 발생률은 22.82%(34/149명, 47건), 이 중 약물이상반응 발생률은 3.36%(5/149명, 8건)였음. 중대한 이상반응 발생률은 1.35%(1/74명, 1건(시험군 1: 급성 심근경색))였으며, 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음.
 - 시험군1(AGT2+AGZ)의 이상반응(TEAE) 발현율은 20.27%(15/74명, 19건), 약물이상반응(ADR) 발현율은 4.05%(3/74명, 4건)였음. 중대한 이상반응 발현율은 ‘급성 심근경색(Acute myocardial infarction)’ 1.35%(1/74명, 1건)로 중대한 약물이상반응은 아니었으며, 시험중지를 야기한 이상반응 발현율은 ‘변비(Constitution)’, ‘건조증(Xerosis)’, ‘접촉 피부염(Dermatitis contact)’ 각 1.35%(1/74명, 1

건)였음.

- 시험군2(AGT4+AGZ)의 이상반응(TEAE) 발현율은 25.33%(19/75명, 28건), 약물이상반응(ADR) 발현율은 2.67%(2/75명, 4건)였음. 시험중지를 야기한 이상반응 발현율은 ‘알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)’, ‘아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)’, ‘어지러움(Dizziness)’, ‘감각 저하(Hypoaesthesia)’ 각 1.33%(1/75명, 1건)였으며, 중대한 이상반응은 발생되지 않았음.
- 임상실험실 검사 결과, 혈액학적 및 혈액화학적 검사에서 연장 연구 임상시험용 의약품 투여 전(방문 5) 대비 투여 후 연장 연구 종료 시까지 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상(CS) 소견을 나타내어 이상반응으로 수집된 사항은 시험군2(AGT4+AGZ)에서 ‘빈혈(Anaemia)’, ‘알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)’, ‘아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)’ 각 1건이었으며, 이 중 약물이상반응은 ‘알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)’, ‘아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)’ 각 1건이었음.
- 신체검진 결과결과, 연장 연구 임상시험용 의약품 투여 전(방문 5) 대비 투여 후 연장 연구 종료 시까지 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상(CS) 소견을 나타내어 이상반응으로 수집된 사항은 시험군 1(AGT2+AGZ)에서 ‘회전 근개 증후군(Rotator cuff syndrome)’, ‘변비(Constipation)’, ‘접촉 피부염(Dermatitis contact)’, ‘건조증(Xerosis)’, ‘레이노 현상(Raynaud’s phenomenon)’ 각 1건, 시험군 2(AGT4+AGZ)에서 ‘손 피부염(Hand dermatitis)’ 1건이었으며, 이 중 약물이상반응은 ‘변비(Constipation)’, ‘접촉 피부염(Dermatitis contact)’, ‘건조증(Xerosis)’ 각 1건이었음.
- 연장 연구 임상시험용 의약품 투여 후(방문 5)부터 연장 연구 종료 시까지 한 번이라도 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 3배 이상인 시험대상자는 시험군1(AGT2+AGZ)과 시험군2(AGT4+AGZ)에서 각 1명이었고, CK 수치가 정상 상한치의 10배 이상인 시험대상자는 모든 투여군에서 없었음.
- 그 밖에 소변 검사검사, 활력징후활력징후, 심전도 검사 결과결과, 임상시험용 의약품 투여 후 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.
- 본 임상시험에서 사망 건은 발생하지 않았고, 중대한 이상반응의 경우 주 연구 기간에서 시험군1에서 방광염 1건, 연장 연구 기간에서 시험군 1에서 급성심근경색이 확인되었으나, 모두 약물이상반응이 아니었음

Table 12.1 주 연구: 치료기 임상시험용 의약품 투여 후 발현한 이상반응 발현 요약 (주 연구 Safety set)

		시험군1 N=69	대조군1 N=66	시험군2 N=67	대조군2 N=67
전체 이상반응(TEAE)	n(%) events	16(23.19) 29	9(13.64) 12	18(26.67) 22	13(19.40) 19
	95%CI*	(13.23, 33.15)	(5.36, 21.92)	(16.25, 37.48)	(9.93, 28.87)
	p-value†	0.1532 †		0.3057 †	
약물이상반응(ADR)	n(%) events	7(10.14) 10	2(3.03) 2	5(7.46) 6	4(5.97) 6
	95%CI*	(3.02, 17.27)	(0.00, 7.17)	(1.17, 13.76)	(0.30, 11.64)
	p-value†	0.1658 ‡		1.0000 ‡	
중대한 이상반응(SAE)	n(%) events	1(1.45) 1	0(0.00) -	0(0.00) -	0(0.00) -
	95%CI*	(0.00, 4.27)	-	-	-
	p-value†	1.0000 ‡		-	
중대한 약물이상반응(SADR)	n(%) events	0(0.00) -	0(0.00) -	0(0.00) -	0(0.00) -
	95%CI*	-	-	-	-
	p-value†	-		-	
시험중지를 야기한 이상반응	n(%) events	2(2.90) 3	0(0.00) -	2(2.99) 2	3(4.48) 4
	95%CI*	(0.00, 6.86)	-	(0.00, 7.06)	(0.00, 9.43)
	p-value†	0.4965 ‡		1.0000 ‡	

*Normal approximation method

† † Chi-square test, ‡ Fisher's Exact test

Table 12.2 연장 연구: 임상시험용 의약품 투여 후 발현한 이상반응 발현 요약 (연장 연구 Safety set)

		시험군1 N=74	시험군2 N=75
전체 이상반응(TEAE)	n(%) events	15(20.27) 19	19(25.33) 28
	95%CI*	(11.11, 29.43)	(15.49, 35.18)
약물이상반응(ADR)	n(%) events	3(4.05) 4	2(2.67) 4
	95%CI*	(0.00, 8.55)	(0.00, 6.31)
중대한 이상반응(SAE)	n(%) events	1(1.35) 1	0(0.00) -
	95%CI*	(0.00, 3.98)	-
중대한 약물이상반응(SADR)	n(%) events	0(0.00) -	0(0.00) -
	95%CI*	-	-
시험중지를 야기한 이상반응	n(%) events	2(2.70) 3	2(2.67) 4
	95%CI*	(0.00, 6.40)	(0.00, 6.31)

*Normal approximation method

Table 12.4 주 연구: SOC 및 PT별 약물이상반응 발현내역 (주 연구 Safety set)

†System Organ Class Preferred Term	시험군1		대조군1		시험군2		대조군2	
	N=69		N=66		N=67		N=67	
	n(%)	events	n(%)	events	n(%)	events	n(%)	events
약물이상반응이 발현된 시험대상자	7(10.14)	10	2(3.03)	2	5(7.46)	6	4(5.97)	6
Gastrointestinal disorders	2(2.90)	2	1(1.52)	1	1(1.49)	1	2(2.99)	2
Abdominal pain	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Diarrhoea	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	1
Dry mouth	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	1
Flatulence	0(0.00)	-	1(1.52)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Gastroesophageal reflux disease	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Toothache	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	1	0(0.00)	-
Investigations	2(2.90)	3	0(0.00)	-	1(1.49)	1	0(0.00)	-
Blood creatine phosphokinase increased	1(1.45)	1	0(0.00)	-	1(1.49)	1	0(0.00)	-
Alanine aminotransferase increased	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Aspartate aminotransferase increased	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-
General disorders and administration site conditions	2(2.90)	2	0(0.00)	-	1(1.49)	1	0(0.00)	-
Asthenia	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Chest discomfort	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	1	0(0.00)	-
Fatigue	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	2
Myalgia	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	2
Nervous system disorders	0(0.00)	-	0(0.00)	-	2(2.99)	2	0(0.00)	-
Dysgeusia	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	1	0(0.00)	-
Headache	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	1	0(0.00)	-
Skin and subcutaneous tissue disorders	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-	2(2.99)	2
Urticaria	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-	2(2.99)	2
Ear and labyrinth disorders	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	1	0(0.00)	-
Vertigo	0(0.00)	-	0(0.00)	-	1(1.49)	1	0(0.00)	-
Metabolism and nutrition disorders	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Decreased appetite	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Psychiatric disorders	0(0.00)	-	1(1.52)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Insomnia	0(0.00)	-	1(1.52)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-
Dyspnoea	1(1.45)	1	0(0.00)	-	0(0.00)	-	0(0.00)	-

*MedDRA(v25.0)

Table 12.6 연장 연구: SOC 및 PT별 약물이상반응 발현내역 (연장 연구 Safety set)

*System Organ Class Preferred Term	시험군1 N=74		시험군2 N=75	
	n(%)	events	n(%)	events
약물이상반응이 발현된 시험대상자	3(4.05)	4	2(2.67)	4
Skin and subcutaneous tissue disorders	2(2.70)	2	0(0.00)	-
Dermatitis contact	1(1.35)	1	0(0.00)	-
Urticaria	1(1.35)	1	0(0.00)	-
Investigations	0(0.00)	-	1(1.33)	2
Alanine aminotransferase increased	0(0.00)	-	1(1.33)	1
Aspartate aminotransferase increased	0(0.00)	-	1(1.33)	1
Nervous system disorders	0(0.00)	-	1(1.33)	2
Dizziness	0(0.00)	-	1(1.33)	1
Hypoesthesia	0(0.00)	-	1(1.33)	1
Gastrointestinal disorders	1(1.35)	1	0(0.00)	-
Constipation	1(1.35)	1	0(0.00)	-
General disorders and administration site conditions	1(1.35)	1	0(0.00)	-
Xerosis	1(1.35)	1	0(0.00)	-

*MedDRA(v25.0)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 미제출

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 미제출

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 미제출

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6) : 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 8주의 치료기, 12주의 장기연장기를 가지는 임상시험결과
 - 피타바스타틴(2, 4mg) 단일제 또는 피타바스타틴(2, 4mg)과 에제티미브를 8주간 1일 1회 병용투여한 결과, 피타바스타틴(2-4mg) 단일제와 피타바스타틴(2-4mg) 및 에제티미브를 병용투여한군에서 일차평가 변수인 기저치 대비 8주후 LDL-C 수치 변화율(%)이 각각 -39.93%, -52.83%으로 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(p<0.0001).
 - 또한, 병용 투여시 피타바스타틴 단독 투여시에 비하여 LDL-C(4주), TC(4, 8주), TG(4주), HDL-C(4주), non-HDL-C(4, 8주), apo B(4주, 8주) 및 치료목표 도달율(4주, 8주)등에서 통계적으로 유의한 개선을 보였음.
 - 각 PP 분석군에서도 유사한 경향을 보였음
 - 12주 연장시험결과, 피타바스타틴 단일제에서 병용투여군으로 전환한 후 지질 수치 감소가 증가하였음. 8주 치료기 이후 12주 연장시험의 지속적으로 병용요법을 투여받은 시험대상자에서도 유효성이 유지되는 경향성을 보였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- (주 연구기간) 안전성 평가 대상자 269명에서의 이상반응 발생률은 총 20.82%(56/269명, 82건), 이 중 약물이상반응 발생률은 6.69%(18/269명, 24건)였음. 중대한 이상반응 발생률은 0.37%(1/269명, 1건(시험군 1: 방광염))였으며, 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음. 단독요법 대비 병용요법 별 군간 비교를 실시한 결과, 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음($p>0.05$).
- (연장연구) 안전성 평가 대상자 149명에서의 총 이상반응 발생률은 22.82%(34/149명, 47건), 이 중 약물이상반응 발생률은 3.36%(5/149명, 8건)였음. 중대한 이상반응 발생률은 1.35%(1/74명, 1건(시험군 1: 급성 심근경색))였으며, 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음.
- 본 임상시험에서 사망 건은 발생하지 않았고, 중대한 이상반응의 경우 주 연구 기간에서 시험군1에서 방광염 1건, 연장 연구 기간에서 시험군 1에서 급성심근경색이 확인되었으나, 모두 약물이상반응이 아니었음

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

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

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기 허가 단일제와 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	안국약품(주)	허가일	2023.05.24.
제품명	페바로젯정4/10밀리그램 페바로젯정2/10밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver2.0, 2023.3.3.
주성분 및 함량	피타바스타틴칼슘 4 mg, 에제티미브 10 mg 피타바스타틴칼슘 2 mg, 에제티미브 10 mg		
신청 효능·효과	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> 근육병증/횡문근융해 면역-매개 괴사성 근병증 간장애 혈소판감소증/혈소판 수 감소 간질성 폐질환 	일반적인 의약품 감시 활동 사용성적조사	첨부분서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> 해당 없음 	해당 없음	해당 없음
3. 중요한 부족정보		
<ol style="list-style-type: none"> 임부 및 수유부 소아 고령자 간장애환자 신장애환자 장기투여 	일반적인 의약품 감시 활동 사용성적조사	첨부분서

* 첨부분서, 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)

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

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

3. 이상반응

피타바스타틴갈슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 269명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 요인설계 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 시험은 8주간의 치료기와 12주간의 연장기로 구성되었다.

1) 8주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

8주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 269명에서 보고된 이상사례 발생률은 20.82%(56/269명, 82건)이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 6.69%(18/269명, 24건)였다. 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 약물이상반응을 MedDRA SOC에 따라 분류하여 <표 1>에 정리하였다.

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

신체기관별 이상반응	피타바스타틴 단독투여군(N=133)		피타바스타틴 및 에제티미브 병용투 여군(N=136)	
	2mg (N=66)	4mg (N=67)	2/10mg (N=69)	4/10mg (N=67)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
각종 위장관 장애				
복통	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
설사	0 (0%)	1 (1.49%)	0 (0%)	0 (0%)
입 건조	0 (0%)	1 (1.49%)	0 (0%)	0 (0%)
고창	1 (1.52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
위 식도 역류 질환	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
치통	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
임상 검사				
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	1 (1.49%)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
무력증	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
흉부 불편감	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
피로	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
근골격 및 결합 조직 장 애				
근육통	0 (0%)	1 (1.49%)	1 (1.45%)	0 (0%)
각종 신경계 장애				

미각 이상	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
두통	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
피부 및 피하 조직 장애				
두드러기	0 (0%)	2 (2.99%)	0 (0%)	0 (0%)
귀 및 미로 장애				
현훈	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
각종 정신 장애				
불면	1 (1.52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
호흡 곤란	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
* MedDRA(ver. 25.0)				

2) 12주간의 연장기 동안 수집된 약물이상반응

공개 연장 연구 기간 동안 안전성 평가 대상자 149명에서 보고된 이상사례 발생률은 22.82%(34/149명, 47건)였다. 이 중 약물이상반응 발생률은 3.36%(5/149명, 8건)였으며, 피부 및 피하 조직 장애(접촉 피부염 1건, 두드러기 1건) 2건, 임상검사(알라닌 아미노 전이 효소 증가 1건, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 1건) 2건, 각종 신경계 장애(어지러움 1건, 감각저하 1건) 2건, 각종 위장관 장애(변비) 1건, 전신 장애 및 투여 부위 병태(건조증) 1건으로 확인되었다.

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

○ 피타바스타틴에서 수집된 정보

1) 성인

임상시험에서, 886례 중 197례(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자타각증상 이상반응은 50례(5.6%)이며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상검사치와 관련된 이상반응은 167례(18.8%)이며 주요한 것은 γ -GT 상승, 혈장 크레아틴포스포키나제(CPK) 수치 상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청 AST(GOT) 상승 등이었다(일본 승인시). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 1,210례(6.0%)에서 이상반응이 인정되었다.

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

2) 소아

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

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

타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 횡문근융해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상

- 내분비계 : 당뇨병 ; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)

- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증

3) 국내 시판 후 조사결과

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

(1) 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 2.19%(124 명/5,659 명, 171 건)로, ALT 증가 0.76%(43 명/5,659 명, 43 건), 저색소성 빈혈 0.44%(25 명/5,659 명, 25 건), AST 증가 0.42%(24 명/5,659 명, 24 건), CPK 증가 0.16%(9 명/5,659 명, 9 건), 근육통 0.12%(7 명

/5,659 명, 7 건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.

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

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

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

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

○ 에제티미브에서 수집된 정보

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

1) 단독투여

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

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

신체기관별 이상반응	위약 (%) n = 795	에제티미브 10 mg (%) n = 1691
전신		
피로	1.8	2.2
소화기계		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
감염		
바이러스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6

근골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3

* <표3>에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.

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

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

병용투여 임상시험에서 2,000 명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다.

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

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

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10 mg (%) n=262	스타틴계 약물**(%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물**(%) n=925
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
감염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근골격계				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.

**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

3) 페노피브레이트와의 병용투여

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

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

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

5) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해(4. 일반적 주의'항 참조), 간 아미노전이효소 수치 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. 에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT증가 및 AST증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질환
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 흉조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈

- 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

4. 일반적 주의

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

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24 시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

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

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

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

5) 근육병증/횡문근융해

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

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

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

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

(5) 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 복용하고 있었다. 에제티미브의 단독 투여 및 횡문근융해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 횡문근융해는 매우 드물게 보고되었다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통,

근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아티노스포키나제치가 정상 상한치의 10 배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

6) 간 효소

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

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

7) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

8) 당뇨 : 스타틴계 약물이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병치료를 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.

5. 상호작용

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

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

○ 피타바스타틴

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

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

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

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

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

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

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

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

7) 리팜피신과 병용시 피타바스타틴의 Cmax 가 2.0 배, AUC 가 1.3 배로 상승했다는 보고가 있다.

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

○ 에제티미브

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

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

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

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

3) HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물): 에제티미브와 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 모니터

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

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

○ 피타바스타틴

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

(2) 수유중의 부인에는 투여하지 않는다.

○ 에제티미브

1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다.

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

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

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

5) 동물실험(랫트)에서 에제티미브는 유즙으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티

미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 간장애 환자에 대한 투여

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

10. 신장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여시의 처치

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

○ 에제티미브

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

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

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

<2/10밀리그램>

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

(1) 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여와 피타바스타틴칼슘 4mg/에제티미브 10mg 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70명을 대상으로 실시된 제 1상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에제티미브(total)의 농도를 측정된 결과, 비교 평가 항목치인 AUCt 및 Cmax의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이내로서 피타바스타틴칼슘 4mg/에제티미브 10mg 단독투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

(2) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용 반복투여 시 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 48명을 대상으로 실시된 제 1상 임상시험에서 피타바스타틴은 단독투여 대비 병용투여 시 $AUC_{\tau,ss}$ 및 $C_{max,ss}$ 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이 내였고 총 에제티미브는 단독투여 대비 병용 투여 후에 경미하게 증가하는 경향을 보였으나, 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

2) 임상시험 정보

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

1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(<표4> 참조).

<표4> 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

LDL-C 변화율(%)	피타바스타틴칼슘 2mg 단독투여군 (N=65)	피타바스타틴칼슘 2mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군 (N=64)	피타바스타틴칼슘 4mg 단독투여군 (N=64)	피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군 (N=63)
변화율(Mean±SD)	-37.88±11.97	-49.08±15.32	-42.00±9.72	-56.66±12.30
변화율 중간값 (최소, 최대)	-38.32 (-69.93, -9.43)	-52.31 (-67.66, 12.75)	-43.06 (-68.94, -20.33)	-58.48 (-75.71, 2.44)
p-value	-	<0.0001 ¹	-	<0.0001 ¹
¹ 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과				
변화율(LSmean±SE)	-37.89±1.80	-49.06±1.83	-42.21±1.53	-56.64±1.52
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference±SE)		-11.17±2.46 (-16.04, -6.30)		-14.43±2.00 (-18.40, -10.46)
[95% 신뢰구간]				
p-value		<0.0001 ²		<0.0001 ²
² 투여군 간 비교를 위한 Mixed Effect Model Repeated Measure with REML, unstructured variance covariance matrix (투여군, 층화요인(NCEP ATP III guideline 에 따른 그룹), 시점(각 방문), 투여군과 시점 간 교호작용 베이스라인 LDL-C)				

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

3) 독성시험 정보

각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.

○ 피타바스타틴

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

○ 에제티미브

(1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 20 배) 까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 150 배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.

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

(3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24h에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 7 배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

<4/10밀리그램>

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

(1) 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여와 이 약(피타바스타틴칼슘 4mg/에제티미브 10mg) 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70명을 대상으로 실시된 제 1상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에제티미브(total)의 농도를 측정된 결과, 비교 평가 항목치인 AUCt 및 Cmax의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이내로서 이 약 투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

(2) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용 반복투여 시 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 48명을 대상으로 실시된 제 1상 임상시험에서 피타바스타틴은 단독투여 대비 병용투여 시 AUCτ,ss 및 Cmax,ss 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이내였고 총 에제티미브는 단독투여 대비 병용 투여 후에 경미하게 증가하는 경향을 보였으나, 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

2) 임상시험 정보

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

1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(<표4> 참조).

<표4> 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

	피타바스타틴칼슘	피타바스타틴칼슘	피타바스타틴칼슘	피타바스타틴칼슘
LDL-C 변화율(%)	2mg 단독투여군	2mg 및 에제티미브	4mg 단독투여군	4mg 및 에제티미브
	(N=65)	10mg 병용투여군	(N=64)	10mg 병용투여군

		(N=64)		(N=63)
변화율(Mean±SD)	-37.88±11.97	-49.08±15.32	-42.00±9.72	-56.66±12.30
변화율 중간값 (최소, 최대)	-38.32 (-69.93, -9.43)	-52.31 (-67.66, 12.75)	-43.06 (-68.94, -20.33)	-58.48 (-75.71, 2.44)
p-value	-	<0.0001 ¹	-	<0.0001 ¹
	¹ 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과			
변화율(LSmean±SE)	-37.89±1.80	-49.06±1.83	-42.21±1.53	-56.64±1.52
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference±SE)		-11.17±2.46 (-16.04, -6.30)		-14.43±2.00 (-18.40, -10.46)
[95% 신뢰구간]				
p-value		<0.0001 ²		<0.0001 ²
	² 투여군 간 비교를 위한 Mixed Effect Model Repeated Measure with REML, unstructured variance covariance matrix (투여군, 층화요인(NCEP ATP III guideline 에 따른 그룹), 시점(각 방문), 투여군과 시점 간 교호작용 베이스라인 LDL-C)			

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

3) 독성시험 정보

각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.

○ 피타바스타틴

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

○ 에제티미브

(1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 20 배)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 150 배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 중앙 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.

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

(3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24h에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 7 배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.