

## 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2022-02-28	<b>접수번호</b>	20220034742 20220035623
<b>신청구분</b>	의약품-자료제출의약품-3. 새로운 조성-해당없음		
<b>신청인 (회사명)</b>	한미약품(주)		
<b>제품명</b>	오메스트연질캡슐5/1000밀리그램 오메스트연질캡슐10/1000밀리그램		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	1. 로수바스타틴칼슘 [DMF 등록번호 : ██████████] 2. 오메가-3-산에틸에스테르90 [DMF 등록번호 : ██████████]		
<b>제조/수입 품목</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/함량</b>	1. 오메스트연질캡슐5/1000밀리그램 - 1캡슐(1521.31mg) 중 로수바스타틴칼슘 5.2mg, 오메가-3-산에틸에스테르90 1,000mg 2. 오메스트연질캡슐10/1000밀리그램 - 1캡슐(1562.95mg) 중 로수바스타틴칼슘 10.4mg, 오메가-3-산에틸에스테르90 1,000mg		
<b>최종 허가 사항</b>	<b>허가일자</b>	2023.08.30.	
	<b>효능·효과</b>	불임 참조	
	<b>용법·용량</b>	불임 참조	
	<b>사용상의 주의사항</b>	불임 참조	
	<b>저장방법 및 사용기간</b>	불임 참조	
	<b>제조원</b>	불임 참조	
	<b>허가조건</b>	불임 참조	
<b>국외 허가현황</b>	-		
<b>허가부서</b>	허가총괄담당관	<b>허가담당자</b>	강다정 주무관, 이겨래 사무관, 김은주 과장
<b>심사부서</b>	순환신경계약품과 약효동등성과 생약제제과(안유) 첨단의약품품질심사과 생약제제과(품질)	<b>심사담당자</b>	(안유) 김송이 주무관, 서현옥 연구관, 오호정 과장 하성진 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장 윤정아 주무관, 석지현 연구관, 강인호 과장

			(기시) 홍윤미 주무관, 강나루 연구관, 박상애 과장 김난영 심사원, 백옥진 연구관, 강인호 과장
<b>GMP* 평가부서</b>	-	<b>GMP 담당자</b>	-

\* 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

관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴 단일치료요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형(IIb) 이상지질혈증의 치료

#### ○ 용법·용량

(5/1000mg)

이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하고 이를 치료기간동안 지속하여야 한다.

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 1일 1회 2 ~ 4캡슐을 투여한다.

로수바스타틴과 오메가-3-산에틸에스테르를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

(10/1000mg)

이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하고 이를 치료기간동안 지속하여야 한다.

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 1일 1회 2캡슐을 투여한다.

로수바스타틴과 오메가-3-산에틸에스테르를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.



1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 접수번호 20200279637

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.2.28.	-	-	GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료 의약품 사용
보완요청 일자		2022.5.23.	2022.5.23.		
보완접수 일자		2023.7.13.	2023.7.13.		
최종처리 일자	2023.8.30.				

[붙 임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[첨 부] 사용상의 주의사항

# [붙임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

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

구분	제출자료	자료 번호 <small>주1)</small>																				비고													
		1	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	다					
제출자료	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	△	△*	X	X	X	X	△*	○*	*	*	○	X	○	○	주4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	○	X	X	○	○	○	
면제사유	DMF 등록 성분으로 원료의약품 자료 같음																																		

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

## [심사자 종합의견]

- 신청품목은 관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴의 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형 이상지질혈증의 치료를 위해 개발된 로수바스타틴 및 오메가-3-산 에틸에스테르90(오메가-3)의 복합제이며, 동일 조성 복합제\*가 제3상 임상시험결과 등을 근거로 국내 허가된 바 있음
  - \*로수메가연질캡슐(로수바스타틴/오메가-3) 5/1000mg 2017.07.31. 허가
- 복합형 이상지질혈증 치료 목적의 복합제 개발을 위하여 13주 반복투여독성시험, 약물 상호작용시험, 복합제의 생체이용률시험, 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음
  - 13주 반복투여독성시험에서 로수바스타틴 및 오메가-3 병용투여시 단독 투여와 비교하여 새로운 독성반응은 관찰되지 않았음.
  - 약물상호작용시험에서 로수바스타틴 및 오메가-3 병용투여와 로수바스타틴 단독 투여 비교시 오메가-3에 의해 로수바스타틴의  $C_{max}$ , AUC는 노출이 1.14배, 1.08배로 영향을 받지 않았음. 로수바스타틴에 의해 오메가-3 중 DHA, EPA 노출이 감소되었으나, 치료적 확증 임상시험에서 로수바스타틴에 대한 오메가-3 추가요법(add-on)시 로수바스타틴 대비 기저치 대비 non-HDL-C 감소율(%)에 대한 유효성이 확인되었음. 또한, 오메가-3-산에틸에스테르 단일제 허가시 스타틴과의 병용요법에 대한 치료 효과를 입증한 바 있음
  - 로수바스타틴 및 오메가-3를 병용투여하였을 때와 복합제 투여시 로수바스타틴 및 기저치 보정한 EPA, DHA는 생물학적 동등 범위 내였음.
  - 관상동맥심질환 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴 20mg의 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형 이상지질혈증 치료를 위하여 시험군인 로수바스타틴/오메가-3 20/4,000mg 투여 시(로수바스타틴/오메가-3 5/1,000mg 복합제 1일 1회 4캡슐) 대조군(로수바스타틴 5mg 1일 1회 4정) 대비 일차 유효성 평가 변수인 투여 후 12주 시점의 기저치 대비 non-HDL-C 개선율(%)에 대한 통계적인 우월성을 확인하였으며, 주요 이차평가변수 중 중성지방(TG)에 대해 유의한 개선을 보였음
- 신청 효능효과 : 제3상 임상시험의 관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴의 20mg 단일치료 요법 시 LDL-C 수치는 적절히 조절되지만 TG 수치가 적절히 조절되지 않는 오메가-3 4000mg 추가요법(add-on)요법 시 non-HDL-C 및 TG 감소에 대한 오메가-3의 기여효과가 확인되었으므로, 신청 효능효과에 대한 로수바스타틴/오메가-3 5/1000mg 1일 1회 4캡슐 투여 인정 가능함. 아울러, 제3상 임상시험 및 오메가-3 단일제의 기허가된 스타틴과의 병용요법을 고려하여, 로수바스타틴 5~20mg 및 오메가-3 2~4g 복합요법도 함께 인정 가능함

로수바스타틴/오메가3 단위제형 중 분량	1일 2-4캡슐	로수바스타틴 (10, 20mg)	오메가3 (2000~4000mg)
5/1000	2캡슐	10mg	2000mg
	4캡슐	20mg	4000mg
10/1000	2캡슐	20mg	2000mg

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 오메스트연질캡슐
- 주성분: 오메가-3-산에틸에스테르90(이하 오메가-3) 1,000mg + 로수바스타틴 5, 10mg

로수바스타틴/오메가3 단위제형 중 분량	1일 2캡슐 또는 4캡슐	로수바스타틴 (10, 20mg)	오메가3 (2000, 4000mg)
5/1000	2캡슐	10mg	2000mg
	4캡슐	20mg	4000mg
10/1000	2캡슐	20mg	2000mg

- 약리작용 기전
  - 로수바스타틴: 콜레스테롤 생합성의 율속 단계인 HMG-CoA Reductase의 경쟁적 저해
  - 오메가-3-산에틸에스테르: TG 합성 억제

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 복합형 고지혈증에 있어서 NCEP ATP III guideline에 따르면, LDL-C 치료 목표치에 도달한 후에도 TG 수준이 200mg/dL 이상의 환자에 대해서 non-HDL-C(Total C - HDL-C) 수치의 조절을 두 번째 치료 목적으로 선정하여 TG 수치 조절의 중요성을 강조하였음. 오메가-3는 스타틴 단독요법으로 불충분한 TG 수치의 감소 효과를 나타내며, 오메가-3 투여로 인해 상승될 가능성이 있는 LDL-C 수치에 대해서도 스타틴을 통해 조절이 가능하므로 두 약제를 병용 투여 시 약리학적 이득을 기대할 수 있음.
- 실제로 TG 수치가 증가한 환자들은 non-HDL-C 수치도 함께 상승되어 있는 경우가 많으나 스타틴 계열 단독치료로는 만족스러운 치료 결과를 얻지 못할 수 있음. 스타틴 계열 단독치료로 TG 수치의 조절이 실패한 경우, 스타틴 계열 약물에 오메가-3을 병용 투여하여 non-HDL-C 수치의 감소 및 치료의 개선을 기대할 수 있음. 실제로 고중성지방혈증 환자에게 스타틴과 오메가-3을 병용투여 시 스타틴 단독으로 치료할 때보다 TG 및 non-HDL 수치를 효과적으로 낮출 수 있었으며, 스타틴 단독으로 치료한 경우보다 더 개선된 lipid profile을 나타내었음
- 신청품목인 오메스트연질캡슐 5/1000mg, 10/1000mg은 로수바스타틴(로수바스타틴칼슘으로서 각각 5.2mg, 10.4mg) 및 오메가-3-산에틸에스테르90을 함유하는 이상지질혈증 치료 복합제로, 관상동맥심질환 고위험군 환자 중 로수바스타틴 단독요법으로 LDL-C(LDL-콜레스테롤) 수치는 적절히 조절되나 TG(트리글리세라이드) 수치는 적절히 조절되지 않는



복합형 이상지질혈증 환자를 대상으로 유효성 개선 목적으로 개발되었음

- 2020년 전체 오메가-3 처방량 중 스타틴 제제와 병용된 처방율이 약 28.5%로 알려져 있음 (UBIST, 2020). 또한, 질환의 특성 상 대부분이 다수의 약물을 복용해야 하는 중년 이후 노령 환자가 많으므로, 복합제를 통한 복용순응도 개선을 기대할 수 있음.

### 1.3. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인현황

연번	임상시험 일련번호 (승인일자)	임상시험 제목
1	201005095 (2012.01.09.)	[HM-ROMA-101] 건강한 남성 자원자를 대상으로 Rosuvastatin 10mg과 Omega-3 1g 병용투여군과 HCP1007단독투여군 간에 Rosuvastatin의 약동학 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 2X2 교차설계 임상시험 ※ 시험약(HCP1007) 함량: 로수바스타틴/오메가3 - 10/1000<미실시>
2	201300062 (2013.01.30.)	[HM-ROMA-103P] 건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 rosuvastatin 과 omega-3 병용투여군과 HCP1007 단독투여군 간 omega-3의 약동학 특성을 평가하기 위한 예비 시험 ※ 시험약(HCP1007) 함량: 로수바스타틴/오메가3 - 5/1000<미실시>
3	201400006 (2014.01.03.)	[HM-ROMA-102] 건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 rosuvastatin과 omega-3-acid ethyl esters 병용 투여군과 HCP1105 단독 투여군 간에 rosuvastatin의 약동학 특성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 교차설계 임상시험(BE) ※ 시험약(HCP1105) 함량: 로수바스타틴/오메가3 - 10/1000<미실시>
4	201500286 (2015.06.16.)	[HM-ROMA-105] 건강한 성인에서 HGP0918과 HGP0816 의 경구 단회 투여시 약동학적 상호작용과 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 교차설계 임상시험(DDI) ※ 시험약 함량: 로수바스타틴 - 20(1정), 오메가3 - 1000(4캡슐)
5	201500359 (2015.07.17.)	[HM-ROMA-106] 건강한 성인에서HCP1105 단독 투여 시와 HGP0918및 HGP0816 병용 투여 시의 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 투여 교차 시험(BE) ※ 시험약(HCP1105) 함량: 로수바스타틴/오메가3 - 5/1000(4캡슐)
6	201400255 (2014.05.28.)	[HM-ROMA-301] 복합형 이상지질혈증을 가진 관상동맥심질환(CHD) 고위험군 환자에서 HCP1105 캡슐의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제3상 임상시험 ※ 시험약(HCP1105) 함량: 로수바스타틴/오메가3 - 5/1000(4캡슐)

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

○ 로수바스타틴칼슘

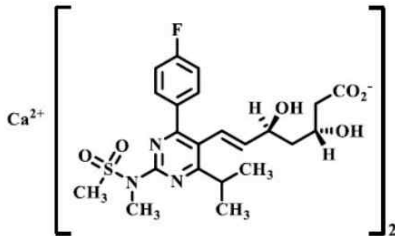
• 명칭: Rosuvastatin Calcium

• 일반명: Calcium

bis[(3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidine-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate]

• 분자식:  $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$

• 구조식:



○ 오메가-3-산에틸에스테르90

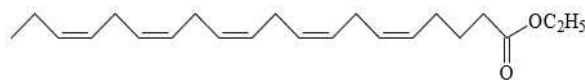
• 명칭: Omega-3-Acid Ethyl Esters 90

• 일반명: Ethyl esters of alpha-linolenic acid (C18:3 n-3), moroctic acid (C18:4 n-3), eicosatetraenoic acid (C20:4 n-3), timnodonic(eicosapentaenoic) acid (C20:5 n-3; EPA), heneicosapentaenoic acid (C21:5 n-3), clupanodonic acid (C22:5 n-3) and cervonic (docosahexaenoic) acid (C22:6 n-3; DHA)

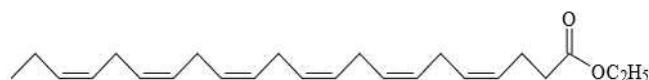
• 분자식:  $C_{22}H_{34}O_2$  (EPA EE),  $C_{24}H_{36}O_2$  (EPA EE)

• 구조식:

20 : 5 n-3 Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester (EPA)



22 : 6 n-3 Docosahexaenoic Acid Ethyl Ester (DHA)



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 로수바스타틴칼슘 : EP
- 오메가-3-산에틸에스테르90 : EP

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

### 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 checked="" type="checkbox"/> 잔류용매 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 등록사항에 따름

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	PTP포장(Alu-Alu)	기준 내 적합 (24개월)
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합 (6개월)

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 차광기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월
- 외국의 허가현황 : 해당 없음

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존, 가속 조건의 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과	study #																					
반복투여 독성시험	SD 랫드 (군당 ♂10/♀10)	PO	4주+2주 DRF	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ro</th> <th>Omega3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>5</td> <td>500</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td><b>10</b></td> <td><b>1000</b></td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td><b>20</b></td> <td><b>2000</b></td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>20</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>T5</td> <td>-</td> <td>2000</td> </tr> </tbody> </table>		Ro	Omega3	T0	-	-	T1	5	500	T2	<b>10</b>	<b>1000</b>	T3	<b>20</b>	<b>2000</b>	T4	20	-	T5	-	2000	Yes	NOAEL 10/1000(수컷), 20/2000mg/kg/day(암컷)	JG14038
		Ro	Omega3																									
T0	-	-																										
T1	5	500																										
T2	<b>10</b>	<b>1000</b>																										
T3	<b>20</b>	<b>2000</b>																										
T4	20	-																										
T5	-	2000																										
	SD 랫드 (군당 ♂15/♀15) †회복군 (군당 ♂5/♀5)	PO	13주 (회복 4주)	Ro/Omega3 1:100 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ro</th> <th>Omega3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>3</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td><b>9</b></td> <td><b>900</b></td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>20</td> <td>2000</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>20</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>T5</td> <td>-</td> <td>2000</td> </tr> </tbody> </table>		Ro	Omega3	T0	-	-	T1	3	300	T2	<b>9</b>	<b>900</b>	T3	20	2000	T4	20	-	T5	-	2000	Yes	암수 고용량군의 간 독성(단일 세포괴사, 담관과형성 및 거대 세포/거대세포핵) 고려하여 NOAEL 9/900mg/kg	JG14039
	Ro	Omega3																										
T0	-	-																										
T1	3	300																										
T2	<b>9</b>	<b>900</b>																										
T3	20	2000																										
T4	20	-																										
T5	-	2000																										

### 4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목은 국내 기허가된 로수바스타틴 및 오메가-3로 구성된 복합제로, 의약품등의 독성 시험기준(식품의약품안전처 고시) 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준) 제2항에 따라 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료를 갈음할 수 있음
- 복합제 독성시험자료로 4주 및 13주 반복투여 독성시험자료를 제출하였음. 독성시험의 용량의 비율(1:100)이 개발하고자 하는 임상예정용량 비율(로수바스타틴/오메가-3 5/1000(1:200), 10/1000(1:100) 범위 내에 있으며, 비임상시험의 용량으로 오메가-3 용량을 증가시키는 경우 주요 독성을 나타내는 로수바스타틴의 용량이 감소될 수 있는 점 등을 종합적으로 고려할 때, 독성시험의 용량 비율 인정 가능함
- 13주 반복투여독성시험의 NOAEL은 로수바스타틴/오메가-3 9/900mg이었으며, 병용투여시 독성학적 프로파일은 전반적으로 단독투여와 유사한 경향을 보였으며, 새로운 독성은 확인되지 않았음.

## 5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2022.03.03. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림[한미약품(주), 오메스트캡슐 10/1000밀리그램외 2품목]  
 ※순환신경계약품과-578(2022.3.3.)
- 2022.04.07. 품목허가 신청 의약품의 임상시험 평가 결과 알림 : 임상정책과-5925  
 - 임상시험 평가 자료를 검토한 결과 현장조사 대상에 해당하지 않음

### 6.2. 임상시험자료집 개요

시험종류	시험번호	임상단계	시험대상자	시험디자인	투여약물	등록/완료 대상자수	투여기간
[HM-ROMA-105] 건강한 성인에서 HGP0918 과 HGP0816 경구 단회 투여 시 약동학적 상호작용과 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 교차설계 임상시험(1상)							
DDI	HM-ROMA-105	1상	건강한 성인	무작위배정, 공개, 6-순서, 3-시기 교차설계 시험	- 시험약 : 고지방식이 후 HGP0918 1000mg 4캡슐 + HGP0816 20mg 1정 - 대조약1: 고지방식이 후 HGP0918 1000mg 4캡슐 - 대조약2 : 고지방식이 후 HGP0816 20mg 1정	36명/ 36명	단회
[HM-ROMA-106] 건강한 성인에서 HCP1105 단독투여 시와 HGP0918 및 HGP0816 병용투여 시의 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 투여 교차 시험							
식후 PK	HM-ROMA-106	1상	건강한 성인	무작위배정, 공개, 2-순서, 2-시기, 2-치료 교차 설계 시험	- 시험약 : 고지방식이 후 HCP1105 5/1000mg 4캡슐 - 대조약 : 고지방식이 후 HGP0918 1000mg 4캡슐 + HGP0816 5mg 4정	68명/ 63명	단회
[HM-ROMA-301] 복합형 이상지질혈증을 가진 관상동맥심질환 (CHD) 고위험군 환자에서 HCP1105 캡슐의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제 3 상 임상시험							
임상 3상	HM-ROMA-301	3상	복합형 이상지질혈증을 가진 관상동맥심질환 고위험군 환자	무작위배정, 양측눈가림, 다기관 시험	<준비기> - 식사와 관계없이 HGP0816 20mg 1정 <치료기> - 시험약 : 식사와 함께 HCP1105 5/1000mg 4캡슐 + HGP0816 20mg의 위약 1정 - 대조약 : 식사와 함께 HCP1105 5/1000mg의 위약 4캡슐 + HGP0816 20mg 1정	277명/ 242명	12주
HGP0918 = 오마코연질캡슐(오메가-3-산에틸에스테르90); HGP0816 = 크레스토정(로수바스타틴); HCP1105 = 오메스트연질캡슐(로수바스타틴/오메가-3-산에틸에스테르90)							

### 6.3. 생물약제학시험

[HM-ROMA-106] 건강한 성인에서 HCP1105 단독투여 시와 HGP0918 및 HGP0816 병용투여 시의 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 투여 교차 시험

- 시험목적 : 건강한 성인에서 고지방식이 후 HCP1105 단독투여 시와 HGP0918 및 HGP0816 병용투여 시의 약동학 특성과 안전성을 비교 평가하였음
- 시험설계 : 무작위배정, 공개, 2-순서, 2-시기, 2-치료 교차설계 임상시험

	순서군	시험대상자 수	1기	휴약기	2기
Part A	1 (RT)	17	R	7 일	T
	2 (TR)	17	T		R
Part B	1 (RT)	17	R		T
	2 (TR)	17	T		R

R (Reference): 고지방식이 후 HGP0918 1,000 mg 4 캡슐과 HGP0816 5 mg 4정 단회 투여

T (Test): 고지방식이 후 HCP1105 5/1,000 mg 4 캡슐 단회 투여

- 임상시험용의약품 :
  - HCP1105 5/1000mg : 1캡슐 중 로수바스타틴칼슘 5.2 mg(로수바스타틴으로서 5 mg) / 오메가-3-산에틸에스테르90 1000 mg
  - HGP0918 1000 mg : 오마코연질캡슐(오메가-3-산에틸에스테르 90) 1000mg
  - HGP0816 5 mg : 크레스토정(로수바스타틴칼슘 5.20 mg(로수바스타틴으로서 5 mg))
- 등록/완료 시험대상자수 : 68명/63명
- 약동학 평가 측정대상 :혈장 중 DHA total lipid, EPA total lipid, Rosuvastatin
- 약동학 평가변수 :
  - 1차 평가변수 : DHA total lipid 및 EPA total lipid의 baseline corrected  $C_{max}$ , AUCt Rosuvastatin의  $C_{max}$  및 AUCt
- 약동학 평가결과 : 병용투여 시와 복합제 단독투여 시 DHA total lipid, EPA total lipid 및 Rosuvastatin의  $C_{max}$ 와 AUCt 모두 동등성 범위(0.8-1.25) 내에 있었음

Variable	Geometric mean ratio		
	Point estimate	90% confidence interval	
		Lower limit	Upper limit
<b>DHA</b>			
Baseline corrected $C_{max}$	0.9670	0.8668	1.0787
Baseline corrected AUC <sub>t</sub>	0.9994	0.8495	1.1757
<b>EPA</b>			
Baseline corrected $C_{max}$	0.9712	0.8875	1.0628
Baseline corrected AUC <sub>t</sub>	1.0346	0.9679	1.1059
<b>Rosuvastatin</b>			
$C_{max}$	1.0843	1.0282	1.1434
AUC <sub>t</sub>	1.1644	1.1214	1.2090

- 안전성 평가결과 :시험대상자 68명의 이상반응 발현율은 2.94% (2/68 명)이었으며, 각 투여군별 이상반응 발현율은 병용투여시 1.47% (1/68명, 1건(경증)), 단독투여시 1.52% (1/66명, 1건(중등증))로 관찰되었음.
- 중대한 이상반응 및 이상반응으로 중도탈락한 대상자는 없었음

#### 6.4. 임상약리시험

[HM-ROMA-105] 건강한 성인에서 HGP0918 과 HGP0816 경구 단회 투여 시 약동학적 상호작용과 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 교차설계 임상시험

- 시험목적 : 건강한 성인에서 HGP0918과 HGP0816의 단독 투여 시와 병용 투여 시의 약동학적 특성과 안전성을 비교 평가하였음
- 시험설계 : 무작위배정, 공개, 6-순서 3-시기 교차설계 임상시험
  - 무작위배정한 순서군에 따라 각 기별 해당하는 임상시험용의약품을 고지방 식이 후 단독 또는 병용하여 1 회 경구 투여하였음

Sequence	N	Period 1	Washout	Period 2	Washout	Period 3
1	6	R1		R2		T
2	6	R2		T		R1
3	6	T	7 일	R1	7 일	R2
4	6	R1		T		R2
5	6	R2		R1		T
6	6	T		R2		R1

R1: 고지방식이 후 오마코연질캡슐 1g 4 캡슐 단회 투여

R2: 고지방식이 후 크레스토정 20mg 1 정 단회 투여

T: 고지방식이 후 오마코연질캡슐 1g 4 캡슐과 크레스토정 20mg 1 정 병용 단회 투여

- 임상시험용의약품 :
  - HGP0918 1000 mg : 오마코연질캡슐(오메가-3-산에틸에스테르90) 1000mg
  - HGP0816 20 mg : 크레스토정(로수바스타틴칼슘 20.80 mg(로수바스타틴으로서 20 mg))
- 등록/완료 시험대상자수 : 36명/36명
- 약동학 평가 측정대상 :혈장 중 DHA total lipid, EPA total lipid, Rosuvastatin
- 약동학 평가변수 :
  - 1차 평가변수 : DHA total lipid 및 EPA total lipid의 baseline corrected  $C_{max}$ , AUCt Rosuvastatin의  $C_{max}$  및 AUCt
- 약동학 평가결과 : 임상시험용의약품의 단독 및 병용투여 시 rosuvastatin의 평균 혈중 농도 양상은 유사하였으며, DHA total lipid, EPA total lipid의 AUCt는 감소하는 경향성을 나타냈음

Analyte	Variable	Point estimate	Geometric mean ratio*		Intra-subject CV (%)
			Lower limit	Upper limit	
DHA total lipid	Baseline-corrected $C_{max}$ (ng/mL)	0.9346	0.7949	1.0988	42.33
	Baseline-corrected AUC <sub>t</sub> (ng*hr/mL)	0.6121	0.4460	0.8400	93.67
	Baseline-corrected $C_{max}$ (ng/mL) *	0.9457	0.7988	1.1195	42.60
	Baseline-corrected AUC <sub>t2</sub> (ng*hr/mL) *	0.9381	0.7809	1.1269	46.09
EPA total lipid	Baseline-corrected $C_{max}$ (ng/mL)	0.9395	0.8388	1.0524	29.03
	Baseline-corrected AUC <sub>t</sub> (ng*hr/mL)	0.8442	0.7269	0.9803	38.85
	Baseline-corrected $C_{max}$ (ng/mL) *	0.9477	0.8437	1.0645	29.03
	Baseline-corrected AUC <sub>t</sub> (ng*hr/mL) *	0.9420	0.8728	1.0166	18.49
Rosuvastatin	$C_{max}$ (ng/mL)	1.1433	1.0605	1.2326	19.02
	AUC <sub>t</sub> (ng*hr/mL)	1.0836	1.0247	1.1459	14.08

\* Logarithm of baseline from each period was used as a covariate.

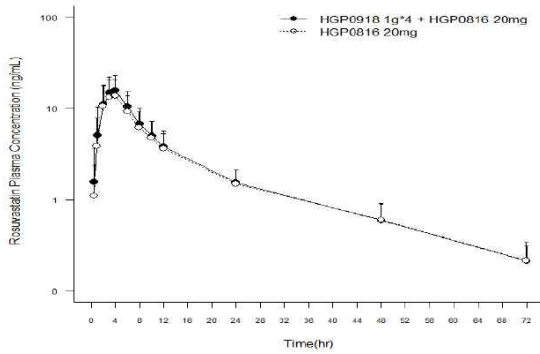
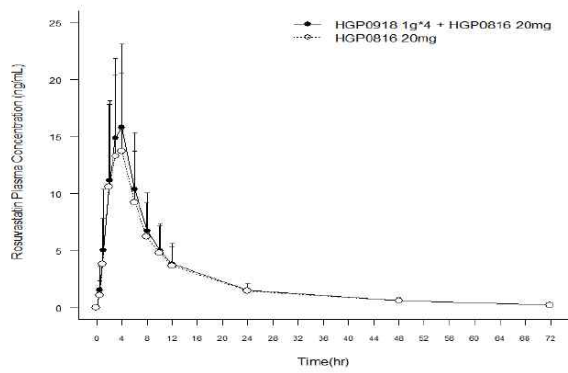


그림 12. Mean (+SD) plasma concentration-time profiles of rosuvastatin (upper: linear scale, lower: log-linear scale)

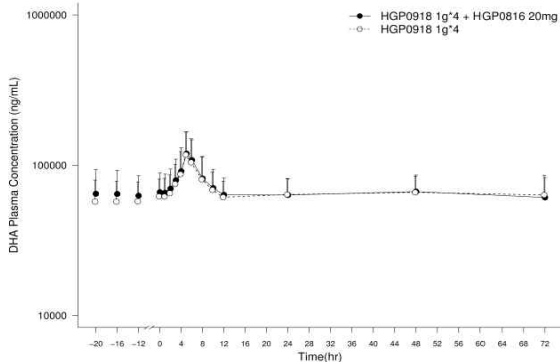
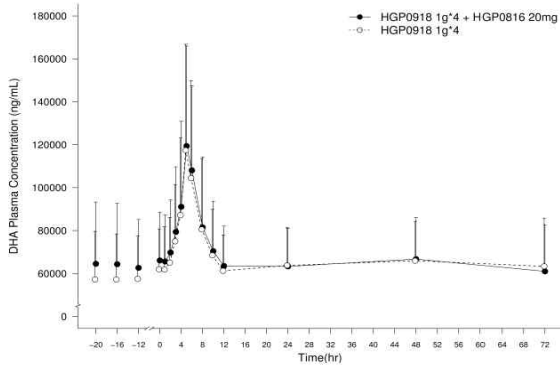


그림 2. Mean (+SD) plasma concentration-time profiles of DHA (upper: linear scale, lower: log-linear scale)

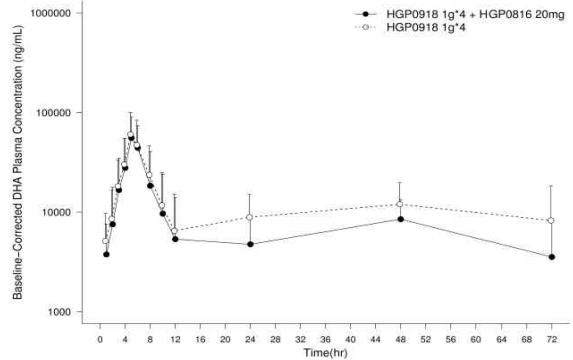
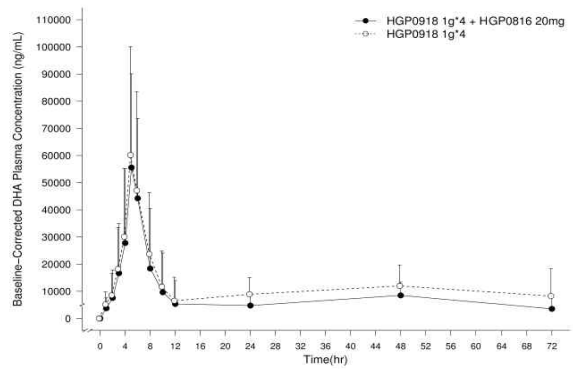
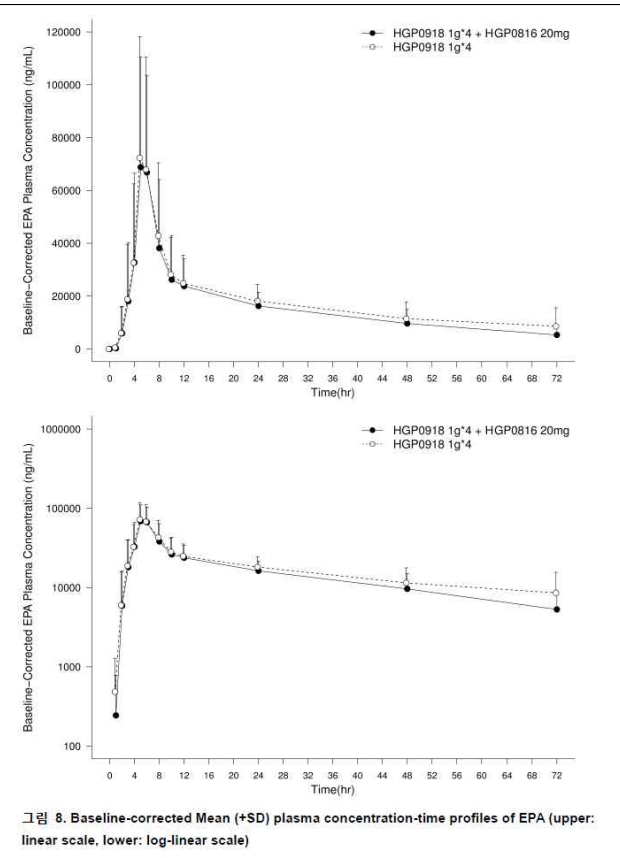
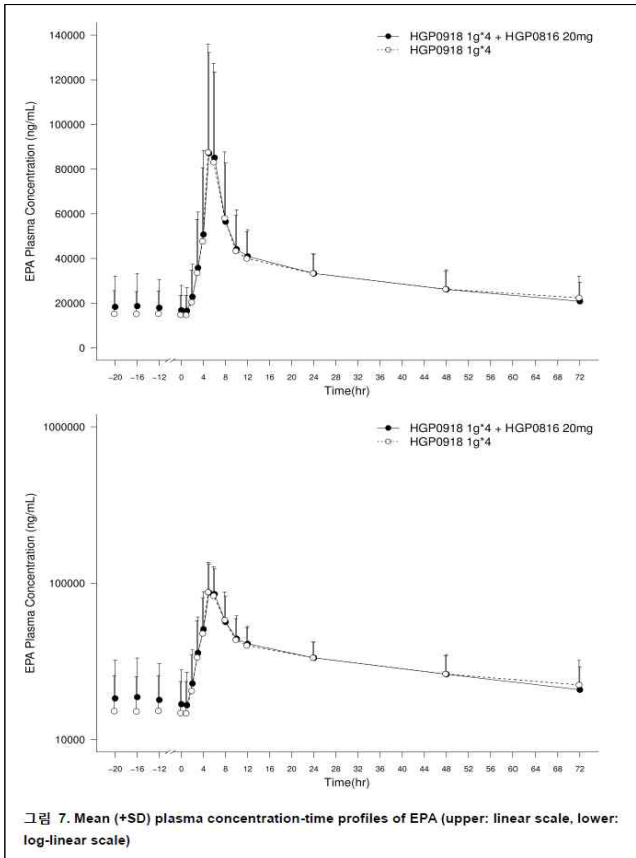


그림 3. Baseline-corrected Mean (+SD) plasma concentration-time profiles of DHA (upper: linear scale, lower: log-linear scale)





- 안전성 평가결과 : 임상시험용의약품을 투여 받은 36명 중 1명의 시험대상자에서 1건의 이상반응이 발생하였음. 해당 이상반응은 HGP0918 단독 투여 후 임상실험실결과의 유의한 소견 (Urine RBC increased) 이었으며, 중증도는 경증이었고 임상시험용의약품과의 관계는 'unlikely'로 평가되었음. 시험기간 동안 중대한 이상반응은 발생하지 않았음. 활력징후, 신체검진, 심전도검사 결과 임상적으로 유의한 소견은 없었음.

표 18. Number (Percentage) of Subject with Adverse Event, by Treatment

Number of subjects(%) [Number of events]	HGP0918 1g*4+ HGP0816 20mg (N=36)	HGP0918 1g*4 (N=36)	HGP0816 20mg (N=36)	Total (N=36)
The number of subjects with adverse events	0(0.00)	1(2.78)	0(0.00)	1(2.78)
The number of adverse events	0	1	0	0
Severity				
Mild	0(0.00) [0]	1(2.78) [1]	0(0.00) [0]	1(2.78) [1]
Moderate	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]
Severe	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 핵심임상시험 1건 제출

–복합형 이상지질혈증을 가진 관상동맥심질환 (CHD) 고위험군 환자에서 HCP1105 캡슐의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제 3 상 임상시험

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[HM-ROMA-301] 복합형 이상지질혈증을 가진 관상동맥심질환 (CHD) 고위험군 환자에서 HCP1105 캡슐의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제 3 상 임상시험

- 시험목적 :

– 일차 목적 : 관상동맥심질환 고위험군 환자 중 HGP0816 단독 요법으로 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치는 적절히 조절되지 않는 복합형 이상지질혈증 환자에게 HCP1105 캡슐 투여 시의 치료 효과가 HGP0816 단독 투여 시와 비교하여 우월함을 확인하고, 안전성을 평가하는 것이 본 임상시험의 목적임.

- 임상시험용의약품 :

	시험약(HCP1105)	시험약의 위약	run-in/대조약	대조약의 위약
코드명	HCP1105 캡슐 5/1000 mg	HCP1105 캡슐 5/1000 mg 위약	HGP0816 20 mg (크레스토정 20mg)	HGP0816 20 mg 위약
회사명	한미약품(주)	한미약품(주)	한국아스트라제네카(주)	한미약품(주)
주성분	1캡슐 중 로수바스타틴칼슘 5.2mg (로수바스타틴 5mg) 오메가-3-산에틸에스테르90 1000mg	HCP1105 위약	1정 중 로수바스타틴칼슘 20.8mg (로수바스타틴 20mg)	HGP0816 위약

1) Run-in period (6주)

– 크레스토정 20mg(로수바스타틴 20mg) 1일 1회 식사와 관계없이 경구투여

2) Treatment period (double-blind) (12주)

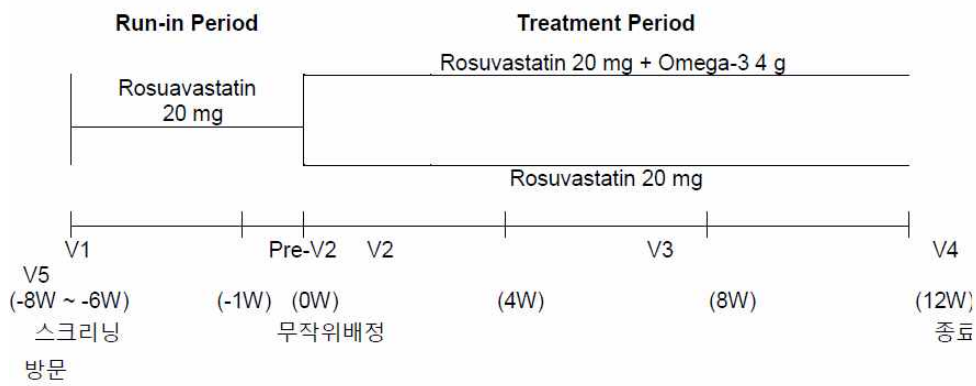
– 배정된 투여군에 따라 1일 1회 식사와 함께 12주 경구 투여

– 시험군 : 크레스토정(로수바스타틴) 20 mg 위약 + HCP1105(로수바스타틴/오메가-3 5/1000) 4캡슐

– 대조군 : 크레스토정(로수바스타틴) 20 mg + HCP1105(로수바스타틴/오메가-3 5/1000) 위약 4캡슐

- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 양측눈가림, 3 상 임상시험

- 관상동맥심질환 고위험군 환자 중 Visit 1 방문에서 스크리닝을 통해 선정/제외기준에 적합한 시험대상자는 최소 6 주 간의 Run-in period 동안 Rosuvastatin 20 mg (크레스토정 20 mg)을 복용하였음. Run-in period 를 진행 후 Pre-Visit 2 방문에서 공복 혈청 내 지질을 확인하고, Visit 2 방문에서 선정기준에 적합한 대상자는 시험군과 대조군으로 1 : 1 로 무작위배정되어 각 투여군에 해당하는 임상시험용의약품을 투여하였음. 기존 Rosuvastatin 20 mg 을 6 주 이상 복용하던 시험대상자는 Visit 1 과 Pre-Visit 2 를 동시 진행하였으며 Visit 1 의 지질검사\_Local lab 은 생략 가능하였음. 시험군에서는 무작위배정 후 12 주 동안 HCP1105 캡슐로써 Rosuvastatin 20 mg과 Omega-3 4 g 을 복용하였고, 대조군에서는 Rosuvastatin 20 mg (크레스토정 20 mg) 을 12 주 동안 복용하였음. Treatment Period 동안에는 위약을 사용하여 양측눈가림을 실시하였음.
- 시험대상자들은 무작위배정 이후 총 12 주 동안 4 주 간격으로 시험기관을 방문하여 유효성 및 안전성 평가를 실시하였음.
- 또한, 모든 시험대상자들은 임상시험 전 기간에 걸쳐 체중 감량, 운동, 식이요법이 포함된 치료적 생활양식의 변화 (Therapeutic Lifestyle Change, TLC) 를 시행하였음.



● 대상자 수 :

- 목표 대상자 수 : 270명(군당 135명, 중도탈락율 10% 포함)
- 무작위배정된 시험대상자 수 : 277명 (임상시험용의약품 미복용자 4명)
- 완료된 시험대상자 수 : 242명
- 중도탈락된 시험대상자 수 : 35명

● 분석군 :

[Table 10.3] Analysis Population

Population N(%)	R+O (N=143)	R (N=134)	Total (N=277)
All enrolled			
Safety Analysis Set <sup>1)</sup>			
Full Analysis Set <sup>2)</sup>			
Per Protocol Set <sup>3)</sup>			
Reason for excluded PP Set			
Discontinuation			
Not meet the inclusion/exclusion			
Drug Compliance less than 80% or greater than 120%			
Taking prohibited concomitant medication			
Sample shipment delay			
Deviation related to visit window			

Treatment : R=Rosuvastatin 20mg, O=Omega-2 4000mg

Note: Percentages are based on the enrolled subjects within each treatment group.

<sup>1)</sup> Safety Analysis Set: 무작위배정 이후 IP를 1회 이상 복용 후 임상시험 종료 시까지 최소 1회 이상 안전성 평가를 시행한 시험대상자

<sup>2)</sup> Full Analysis Set: 무작위배정 이후 IP를 1회 이상 복용 후 임상시험 종료 시까지 한번이라도 Non-HDL을 측정된 시험대상자

<sup>3)</sup> Per Protocol Set: FAS 중 임상시험계획서에 따라 임상시험을 완료한 시험대상자

Report Generated by Program : 14.1.2. Analysis population.sas

● 주요 선정 기준 :

1. 만 19 세 이상
  2. 임상시험의 과정을 이해하고, 동의서에 서명한 자
  3. Visit 1 시점에서
    - i) NCEP ATP III guideline 에 따라 관상동맥심질환 고위험군에 해당하는 이상지질혈증 환자  
(다음 조건 중, 하나라도 만족하는 환자)
      - ① 관상동맥질환이 있는 자
      - ② 죽상 동맥경화증의 다른 임상 형태  
(예: 말초동맥질환, 복부대동맥류, 증상이 있는 경동맥질환 등)
      - ③ 당뇨병 환자 (Visit 1 에서 HbA1c  $\geq$  6.5 % 인 경우. 단, 당뇨치료제를 복용 중인 경우 HbA1c 기준과 관계 없이 당뇨로 봄)
      - ④ 관상동맥질환에 대한 10 년 위험도 (10-year risk for CHD) 가 20 % 를 초과하는 경우\*
    - ii) 공복 혈청 내 지질이 다음의 조건을 만족하는 환자
      - 100 mg/dL  $\leq$  LDL-C  $\leq$  250 mg/dL (단, 스크리닝일을 기준으로 연속하여 4 주 이상 statin 계열 등의 LDL-C 수치에 영향을 미치는 고지혈증 치료제를 복용한 시험대상자는 LDL-C < 110 mg/dL 으로 한다.)
      - 150 mg/dL  $\leq$  Triglyceride < 500 mg/dL (단, 스크리닝일을 기준으로 연속해서 4 주 이상 Fibrate 계열, Omega-3 등의 Triglyceride 수치에 영향을 미치는 고지혈증 치료제를 복용한 시험대상자는 Triglyceride < 500 mg/dL 으로 한다.)
- \* 아래의 Major risk factor 가 2+ 이상일 때 임상시험계획서 [별첨 1] 을 이용하여 산출한다.

Major risk factor

- 1) 흡연
- 2) 고혈압 (BP  $\geq$  140/90 mmHg 또는 항고혈압 약제 복용)
- 3) 낮은 HDL cholesterol (< 40 mg/dL or < 1.05 mmol/L)†
- 4) 조기 CHD 에 걸린 가족력 (남성 만 55 세 미만, 여성 만 65 세 미만)

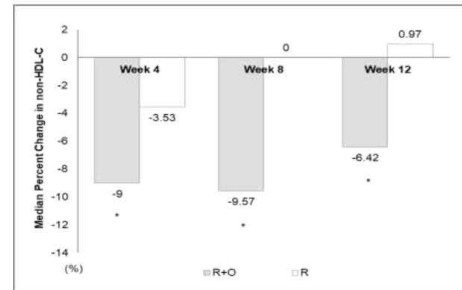


실시하고, 0.6 미만인 경우 Wilcoxon rank-sum test를 실시한다(ref.CPMP 2003 Points to consider on adjustment for baseline covariates). 그리고 각 투여군내에서 기저시점과 임상시험용 의약품 투여후 12주 각 시점별로 non-HDL-C에 대하여 시험대상자수, 산술평균, 표준편차, 중앙값, 최소값 및 최대값을 제시한다.

- 일차 유효성 평가결과 : 주분석군인 FAS에서 시험군 및 대조군의 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 투여 12 주 후 non-HDL-C 변화율(중앙값)은 각각 -6.42 %, 0.97 %로, 시험군의 non-HDL-C 변화율이 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였음 (p=0.0393).
  - PPS 분석군에서도 동일한 결과를 보였음

**Table 11.1) Percent Change from baseline in non-HDL-C at Week 12, FAS**

Non-HDL	R+O (N=137)	R (N=131)
Baseline		
N	137	131
MEAN (SD)	96.72(23.57)	96.13(22.65)
MEDIAN	94.00	93.00
MIN, MAX	44.00,199.00	45.00,151.00
Week 12		
N	137	131
MEAN (SD)	92.86(29.39)	97.03(28.73)
MEDIAN	85.00	92.00
MIN, MAX	47.00,193.00	38.00,204.00
%Week 12 - Baseline		
N	137	131
MEAN (SD)	-1.84(29.69)	3.95(32.64)
MEDIAN	-6.42	0.97
MIN, MAX	-51.69,154.55	-53.24,155.88
Wilcoxon Rank Sum Result		
Difference of Median	-7.39	
95% Confidence Interval	(-11.27, -0.26)	
p-value	0.0393	
Treatment : R=Rosuvastatin, O=Omega-3 4000mg		
Difference of Median : R+O % change - R % change		
Confidence Interval : Hodges-Lehmann estimate, 95% Confidence Interval		
Report Generated by Program : 14.2.1. Change from Baseline in Non-HDL at Week 12.sas		



Treatment : R = Rosuvastatin 20mg, O : Omega-3 4000mg  
\* p-value < 0.05 compared with Rosuvastatin 20mg

[Figure 11.2] Percent Change from baseline in non-HDL-C, FAS

**Table 11.2) Percent Change from baseline in non-HDL-C at Week 12, PPS**

Non-HDL	R+O (N=100)	R (N=86)
Baseline		
N		
MEAN (SD)		
MEDIAN		
MIN, MAX		
Week 12		
N		
MEAN (SD)		
MEDIAN		
MIN, MAX		
%Week 12 - Baseline		
N		
MEAN (SD)		
MEDIAN		
MIN, MAX		
Wilcoxon Rank Sum Result		
Difference of Median		
95% Confidence Interval		
p-value		
Treatment : R=Rosuvastatin, O=Omega-3 4000mg		
Difference of Median : R+O % change - R % change		
Confidence Interval : Hodges-Lehmann estimate, 95% Confidence Interval		
Report Generated by Program : 14.2.2. Percent Change from Baseline in Non-HDL at Week 12-PPS.sas		

- 이차 유효성 평가 결과 :
  - 1) 기저치 대비 투여 4주, 8주, 12주 후 Triglyceride의 변화율 (%)
    - 시험군 및 대조군의 기저치 대비 투여 4주 후 Triglyceride 변화율(중앙값)은 각각 -22.03%, -7.73%, 8주 후 Triglyceride 변화율(중앙값)은 각각 -16.03%, -8.23%, 12주 후 Triglyceride 변화율(중앙값)은 -16.33%, -5.91%로 나타나, 시험군의 기저치 대비 투여 4주, 8주, 12주 후 Triglyceride 변화율이 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였음(각각 p=0.0026, p=0.0097, p=0.0127).

#### [안전성 평가결과]

- 이상반응(TEAE): 이상반응 (TEAEs) 총 발현율은 29.67% (81/273명)로, 각 투여군 별로는 시험군이 29.29% (41/140명), 대조군이 30.08% (40/133명) 이었음
  - 이상반응 중 2% 이상 발현된 이상반응(PT)은 Nasopharyngitis와 Diarrhoea로, Nasopharyngitis의 경우 시험군에서 3.57% (5/140명, Mild 3명, Moderate 2명), 대조군에서 5.26% (7/133명, Mild 6명, Moderate 1명) 이었고, Diarrhoea는 시험군에서 1.43% (2/140명, Mild 2명), 대조군에서 3.01% (4/133명, Mild 4명)이었음

#### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12주간 1일 1회 임상시험용의약품을 투여한 결과,
  - 1차 평가변수인 12주 후 베이스라인 대비 non-HDL-C 감소율에서, 복합제 투여시 로수바스타틴 단독 투여시에 비하여 non-HDL-C가 감소하였음
  - 또한, 복합제 투여시 로수바스타틴 단독 투여시에 비하여 non-HDL-C(4주, 8주), TG(4주, 8주, 12주), TC(4주, 8주), apo A1(8주, 12주), Lipoprotein(a)(4주)에서 개선을 보였음

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

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

#### 6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 복합형 이상지질혈증의 치료 목적의 복합제 개발을 위하여 임상시험성적에 관한 자료로 약물상호작용시험, 복합제의 생체이용률시험, 치료적 확증 임상시험을 수행하였음
  - 약물상호작용시험에서 로수바스타틴 및 오메가-3 병용투여와 로수바스타틴 단독 투여 비교시 오메가-3에 의해 로수바스타틴의  $C_{max}$ , AUC는 노출이 1.14배, 1.08배로 임상적으로 유의한 영향은 받지 않았음. 로수바스타틴에 의해 오메가-3 중 DHA, EPA 노출이 다소 감소되었으나, 치료적 확증 임상시험에서 로수바스타틴에 대한 오메가-3 추가요법 (add-on)시 로수바스타틴 대비 기저치 대비 non-HDL-C 개선율(%)에 대한 유효성이 확인되었음. 또한, 오메가-3-산에틸에스테르 단일제 허가시 스타틴과의 병용요법에 대한 치료 효과를 입증한 바 있음
  - 로수바스타틴 20mg 및 오메가-3 4g 병용투여하였을 때와 로수바스타틴/오메가-3 복합제 5/1000mg 4캡슐 투여시 로수바스타틴 및 기저치 보정한 EPA, DHA는 생물학적 동등성 범위 내였음. 아울러, 로수바스타틴/오메가-3 복합제 10/1000mg의 생체이용률에 관한 자료는 의약품동등성시험자료로 같음함

※의약품동등성에 관한 자료 : 약효동등성과, 생약제제과 검토

- 제출한 제3상 임상시험은 관상동맥심질환 고위험군이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴 20mg의 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합 이상지질혈증 치료를 위하여 시험군인 로수바스타틴/오메가-3 20/4,000mg 투여 시(로수바스타틴/오메가-3 5/1,000mg 복합제 1일 1회 4캡슐) 대조군(로수바스타틴 20mg)을 비교하기 위한 목적으로 수행되었으며, 일차 유효성 평가 변수인 투여 후 12주 시점의 기저치 대비 non-HDL-C 개선율(%)에 대한 시험군의 통계적인 우월성을 확인하였으며, 주요 이차평가변수 중 중성지방(TG)에 대한 유의한 개선을 보였음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 로수메가연질캡슐, 건일제약(주) 2017.07.31. 허가



## [첨부] 사용상의 주의사항

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 3) 근병증환자
- 4) 사이크로스포린 병용투여 환자
- 5) 중증의 신부전의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 ( $CL_{cr}$ )  $<30\text{mL}/\text{min}$ )
- 6) 임부 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성

출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

- 7) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.

- 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율  $< 60\text{ml}/\text{min}$ )
- 갑상선기능저하증
- 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 중독
- 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
- 아시아계 환자
- 피브레이트 계열 약물 병용투여

- 8) 18세 미만의 소아

### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여 시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.

- 2) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성 근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료 전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.

- 신장애회자
  - 갑상선기능저하증
  - 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
  - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
  - 알코올 남용
  - 70세 이상의 노인
  - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
  - 피브레이트 계열 약물 병용투여
    - 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.
    - 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확진시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.
- 3) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 뇌전증발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
  - 4) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도제(젬피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 젬피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 젬피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유의성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.
  - 5) 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 40mg 투여 환자의 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.
  - 6) 로수바스타틴의 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및  $C_{max}$ 의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.

- 7) 심한 외상 및 수술 등 출혈의 고위험 상태에 있는 환자
- 8) 간기능 장애환자
- 9) 생선에 과민성 또는 알러지가 있는 환자

**3. 이상반응**

1) 이 약에 대한 안전성은 복합형 이상지질혈증을 가진 관상동맥심질환(CHD) 고위험군 환자 273명을 대상으로 한 로수바스타틴 대조 임상시험에서 평가되었다. 전체 임상시험 중 총 81명(29.7%)에서 81건의 이상반응이 보고되었고, 시험군(140명)에서는 총 41명(29.3%)에서 41건의 이상반응이 보고되었다.

이 약과 관련된 약물이상반응은 설사 2건, 소화불량 1건, 구역 1건, 구토 1건, 어지럼증 1건 이었으며, 모두 경증 또는 중등증으로 나타났다. 다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체 투여군 273명(이 약 투여군 140명, 로수바스타틴 투여군 133명)에서 발생한 이상반응 중 이 약 투여군에서 흔하게(1% 이상) 보고된 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

신체기관별 이상반응	이 약 투여군(n=140) N(%)	로수바스타틴 투여군(n=133) N(%)	전체 투여군(n=273) N(%)
<b>혈액, 림프계 장애</b>			
빈혈	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)
<b>위장관 질환</b>			
설사	2(1.43%)	4(3.01%)	6(2.20%)
소화불량	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)
대장용종	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)
구역	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)
<b>감염 및 기생충 침입</b>			
비인두염	5(3.57%)	7(5.26%)	12(4.40%)
<b>신경계 장애</b>			
어지럼증	2(1.43%)	0(0.00%)	2(0.73%)

2) 이 약의 각 주성분에 대한 추가적인 정보

아래에 명시된 정보는 로수바스타틴 및 오메가-3-산에틸에스테르 개개의 성분 에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 로수바스타틴에서 수집된 정보

(1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군 중 4% 미만이었다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:

흔하게 (>1/100, <1/10);

흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100);

드물게 (>1/10,000, <1/1,000);

매우 드물게 (<1/10,000).

알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 <sup>1)</sup>		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

(2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 노단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 노단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.

(3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 로수바스타틴 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.

(4) 간에 미치는 영향 : 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수바스타틴을

투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.

#### (5) 국외 시판 후 경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증 (빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS)(빈도불명)
- 근골격계 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육과열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비노생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점 (1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

#### (6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 이상반응 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 2.92%(90명, 106건)이다.

보고된 약물이상반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상(ALT, AST, ALP, GGT)이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물이상반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물이상반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함,

식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통증, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.

재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 이상반응이 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응으로 급성신부전이 2건, 폐뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

○ 오메가-3-산에틸에스테르에서 수집된 정보

(1) 8건의 고트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia)에 대한 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 평행군 임상시험에서 1%이상의 환자에서 발생한 약물관련 이상반응은 [표 1]과 같다. 임상시험에서 오메가-3-산에틸에스테르는 투여환자의 3.5%, 위약은 투여환자의 2.6%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.

[표 1] 고트리글리세라이드혈증 환자 대상 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응	오메가-3-산에틸에스테르 4g/일 (N=226)		위약 (N=228)	
	N	%	N	%
1 건 이상 이상반응이 발생한 환자수	80	35.4	63	27.6
전신				
요통	5	2.2	3	1.3
감기증상	8	3.5	3	1.3
감염	10	4.4	5	2.2
통증	4	1.8	3	1.3
심혈관계				
협심증	3	1.3	2	0.9
소화기계				
소화불량	7	3.1	6	2.6
트림	11	4.9	5	2.2
피부				
발진	4	1.8	1	0.4
특수감각				
미각도착	6	2.7	0	0.0

(2) 임상시험기간 동안에 관찰된 기타 이상반응

고트리글리세라이드혈증 22건의 임상시험에서 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 복부 팽창, 무력증, 체취, 흉통, 오한, 자살, 발열, 전신부종, 진균감염, 권태감, 목의 통증, 중앙, 류마티스성 관절염, 급사(sudden death), 바이러스성 감염
- 심혈관계 : 부정맥, 우회로조성술(bypass surgery), 심장정지, 고지혈증, 고혈압, 편두통,

심근경색, 심근허혈, 폐색, 말초혈관 장애, 실신, 빈맥

· 소화기계 : 식욕부진, 변비, 구강건조, 연하장애, 결장염, 대변실금, 위염, 위장염, 위장장애, 식욕증가, 장폐쇄, 흑색변(melena), 궤장염, 이급후중, 구토, 생선 냄새·맛에 기인한 역류나 트림, 오심, 고창, 설사

· 혈액-림프계 :림프절병증

· 대사 및 영양장애 : 부종, 고혈당증, ALT 및 AST 증가

· 근골격계 : 관절통, 관절염, 근육통, 병적 골절, 힘줄 장애

· 신경계 : 중추신경계 종양, 우울증, 어지럼증, 감정의 불안정, 안면마비, 불면, 혈관확장, 현기

· 호흡기계 : 천식, 기관지염, 잦은 기침, 호흡곤란, 코피, 후두염, 인두염, 폐렴, 비염, 부비동염

· 피부 : 탈모, 습진, 가려움증, 발한

· 특수감각 : 백내장

· 비뇨생식계 : 자궁경부이상, 자궁내막종양, 부고환염, 발기부전

### (3) 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 6년동안 759명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사 결과, 이상반응 발현율은 20.95%(159명/759명, 240건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 3.95%(30명/759명, 37건)이며, 소화불량 0.79%(6명/759명, 6건), 어지러움 0.40%(3명/759명, 3건), 두통, 변비, 오심(욕지기, 구역), 위장관 장애, ALT상승, AST상승, 가려움(증) 각각 0.26%(2명/759명, 2건), 감각이상, 설사, 구강건조, 흉통, 흉부 불쾌감, 부종, 피로, 불쾌감, 체중 감소, 근육통, 고지혈증, 기관지염, 호흡 곤란, 기침 각각 0.13%(1명/759명, 1건)이 보고되었다. 이중 중대한 약물이상반응은 없었다.

- 예상하지 못한 약물이상반응은 총 5건 발생하였으며, 발현사례로는 감각이상, 흉부불쾌감, 피로, 불쾌감, 체중감소 각 1건이었다. 이중 중대한 약물이상반응은 없었다.

(4) 기타 : 국외 임상시험에서 때때로(0.1%~1% 정도) 저혈압, 위장관출혈, 통풍과 같은 이상반응이 추가로 보고되었다.

(5) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(type IIb형) 환자에서 오메가-3-산에틸에스테르 1000mg 4캡슐과 아토르바스타틴 20mg 1정의 병용요법(1일 1회, 8주간 복용)의 유효성과 안전성을 평가한 1건의 임상시험에서 오메가-3-산에틸에스테르와 아토르바스타틴 병용투여군 42명 중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

· 소화기계 : 변비, 상복부 불쾌감, 대장 폴립(large intestine polyp), 치통

· 신경계 : 두통, 졸음, 감각이상, 실신

· 감염 : 비인두염, 대상포진

· 호흡기계 : 만성폐쇄성폐질환, 콧물

· 전신 및 투여부위 이상 : 급사(sudden death)

· 피부 및 피하조직계 : 가려움증

· 근골격계 : 관절통

· 비뇨생식계 : 혈뇨

#### 4. 일반적 주의

##### 1) 치료 일반

- 이 약을 투여하기 전에 실험실적 검사를 통해 환자의 트리글리세라이드 수치가 지속적으로 정상 범위를 벗어나 있음을 확인해야 한다.
- 고트리글리세라이드혈증을 촉진하는 질환(갑상선기능 저하증, 당뇨)은 혈청 트리글리세라이드 수치를 개선시키기 위하여 적절히 치료되어야 한다. 약물요법을 고려하기 전에 고트리글리세라이드혈증을 악화시킨다고 알려진 약물치료(베타 차단제, 치아지드계 이뇨제, 에스트로겐 등)는 중단하거나 가능하다면 변경해야 하며, 고트리글리세라이드 혈증의 주요 유발 인자(과체중, 알코올 과다섭취)를 고려하여 적절한 식이요법과 운동을 병행하고 과체중 환자의 경우에는 체중 감량을 실시한다.
- 지질조절제는 비약물요법으로 만족스러운 결과를 얻기 위하여 충분히 시도한 후에만 그 사용 여부를 고려해 볼 수 있다. 지질조절제를 사용한다고 해서 식이요법 준수의 중요성이 감소되지 않음을 환자에게 숙지시켜야 한다
- 이 약으로 약물요법을 실시하는 동안 주기적으로 실험실적 검사를 시행하여 환자의 트리글리세라이드 수치를 측정하여야 한다. 투여 후 2개월 후에도 적절한 반응을 보이지 않은 환자에 대해서는 이 약의 치료를 중단해야 한다.
- 몇몇 환자에서 오메가-3-산에틸에스테르는 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 수치를 증가시켰다. 다른 지질조절제와 마찬가지로 이 약을 투여하는 동안 LDL-cholesterol 수치를 주기적으로 점검해야 한다.
- 오메가-3-산에틸에스테르는 외인성 고트리글리세라이드혈증(I 형 고킬로마이크론혈증)에는 사용되지 않으며, 2차성 내인성 고트리글리세라이드혈증에 대한 사용경험(특히 조절되지 않는 당뇨병 환자)은 제한적이다.

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

3) 로수바스타틴을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었고, 오메가-3-산에틸에스테르 투여시 간수치 상승이 관찰되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.

4) 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.

5) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.



JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

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

7) 고트리글리세라이드혈증에 대하여 오메가-3-산에틸에스테르와 피브레이트 제제와 병용 경험은 없다.

8) 이 약을 항응고제 및 아스피린과의 병용투여시 INR 모니터링이 권장된다. (6. 약물상호작용 참조)

- HMG-CoA 환원효소 저해제를 와파린과 병용투여시 INR이 증가될 수 있다.

- 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었다. 다만, 오메가-3-산에틸에스테르 투여 기간동안 thromboxane A2의 분비는 감소하나, 그외 응고인자에서는 의미있는 영향이 관찰되지 않았고, 오메가-3-산에틸에스테르에 대한 일부 연구에서 출혈시간이 연장된 것으로 나타났으나 이들 연구에 보고된 출혈시간은 정상 범위를 초과하지 않았으며 임상적으로 유의한 사례는 없었다.

9) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c.521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

10) 중증피부이상반응 : 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조언하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.

만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했던 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

## 5. 상호작용

이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다. 다음은 로수바스타틴 및 오메가-3-산에틸에스테르 개개의 유효성분에 대한 약물 상호작용을 나타낸 것이다.

### ○ 로수바스타틴

#### (1) 다른 약물이 로수바스타틴에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.

로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백

질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 로수바스타틴을 병용하는 경우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).

<다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)>		
병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
소포스부비르 400mg/벨파타스비르 100mg/복실라프레비르 100mg +복실라프레비르 100mg 1 일 1 회, 15 일간	10mg, 단회투여	7.4 배 증가
사이클로스포린 75~200mg 1 일 2 회, 6 개월간	10mg 1 일 1 회, 10 일간	7.1 배 증가
다로루타마이드 600mg 1 일 2 회, 5 일간	5mg, 단회투여	5.2 배 증가
레고라페넵 160mg 1 일 1 회, 14 일간	5mg, 단회투여	3.8 배 증가
아타자나비어 300mg/ 리토나비어 100 mg 1 일 1 회, 8 일간	10 mg, 단회 투여	3.1 배 증가
벨파타스비르 100mg 1 일 1 회	10mg, 단회투여	2.7 배 증가
움비타스비르 25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1 일 1 회/ 다사부비르 400mg 1 일 2 회, 14 일간	5mg, 단회투여	2.6 배 증가
테리플루노마이드	-	2.51 배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1 일 1 회, 11 일간	10mg, 단회투여	2.3 배 증가
글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1 일 1 회, 7 일간	5mg 1 일 1 회, 7 일간	2.2 배 증가
로피나비어 400mg/ 리토나비어 100mg 1 일 2 회, 17 일간	20mg 1 일 1 회, 7 일간	2.1 배 증가
카프마티넵 400mg 1 일 2 회	10mg, 단회투여	2.08 배 증가
클로피도그렐 부하용량 300mg 투여 후 24 시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2 배 증가

포스타마티닙 100mg 1 일 2 회	20mg, 단회투여	1.96 배 증가
페복소스타트 120mg 1 일 1 회	10mg, 단회투여	1.9 배 증가
젬피브로질 600mg 1 일 2 회, 7 일간	80mg, 단회 투여	1.9 배 증가
엘트롬보팍 75mg 단회 투여, 5 일간	10mg, 단회 투여	1.6 배 증가
다루나비어 600mg/ 리토나비어 100mg 1 일 2 회, 7 일간	10mg 1 일 1 회, 7 일간	1.5 배 증가
티프라나비어 500mg/ 리토나비어 200mg 1 일 2 회, 11 일간	10mg, 단회 투여	1.4 배 증가
드로네다론 400mg 1 일 2 회	10mg	1.4 배 증가
이트라코나졸 200mg 1 일 1 회, 5 일간	10mg, 단회 투여 80mg, 단회 투여	1.4 배 증가 1.3 배 증가
에제티미브 10mg 1 일 1 회, 14 일간	10mg, 1 일 1 회, 14 일간	1.2 배 증가
에리스로마이신 500mg 1 일 4 회, 7 일간	80mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50mg 1 일 3 회, 14 일간	20mg, 단회 투여	47% 감소

\* 배수 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 병용투여와 단독투여 사이의 단순한 비율을 나타낸다.

\* % 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 단독투여 대비 % 차이를 나타낸다.

다음의 약물은 로수바스타틴과 병용투여 시 로수바스타틴의 AUC 비율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

- 알레글리타자 0.3mg 7일간; 페노피브레이트 67mg 1일 3회 7일간; 플루코나졸 200mg 1 일 1회 11일간; 포샘프레나비어 700mg/리토나비어 100mg 1일 2회 8일간; 케토코나졸 200mg 1일 2회 7일간; 리팜핀 450mg 1일 1회 7일간; 실리마린 140mg 1일 3회 5일간

## 기타 약물의 영향

- 제산제 : 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 로수바스타틴을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.
- 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴 계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.
- 티카그렐러 : 티카그렐러는 신장을 통한 로수바스타틴의 배출에 영향을 미쳐 로수바스타틴의 축적 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서는 티카그렐러와 로수바스타틴의 병용 투여가 신기능 감소, CPK 수치 증가, 횡문근 용해를 초래했다.

## (2) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향

- 와파린 : 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
- 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중 농도에 영향을 미치지 않는다.
- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피프로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독 투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5mg을 투여해야 한다.
- 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
- 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

## ○ 오메가-3-산에틸에스테르

- (1) 항응고제 : 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었다. 이는 출혈시간에 미치는 부가적인 효과에서 비롯된 결과일

수 있으나, 출혈성 합병증은 기록된 바가 없다.

① 항응고제 : 혈액희석요법(blood-thinning therapy)을 받고 있는 환자가 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제를 병용하는 경우와 오메가-3-산에틸에스테르의 치료를 중단하는 경우에는 환자의 프로트롬빈시간(PT, prothrombin time) 및 국제표준화비율(INR, international normalized ratio) 수치가 반드시 모니터링 되어야 한다

② 아세틸살리실산 : 환자는 출혈시간이 연장될 수도 있는 잠재적인 가능성에 대하여 숙지하여야 한다.

(2) 시토크롬 P450 의존성 모노옥시게나아제 활성 : 오메가-3-산에틸에스테르 함유제품은 랫트에서 간내 시토크롬 P450 농도 및 활성을 증가시킨다. 사람에서의 P450 활성 유도에 대한 오메가-3-산에틸에스테르의 가능성에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

이 약에 대하여 임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없으므로, 로수바스타틴과 마찬가지로 이 약은 임부에게 투여해서는 안되며 임신 가능성이 있는 여성의 경우에는 적절한 피임법을 사용해야 한다.

#### ○ 로수바스타틴

임부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다.

#### ○ 오메가-3-산에틸에스테르

임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없다. 오메가-3-산에틸에스테르가 임신한 여성에게 투여시 태아에 해를 유발하는지 또는 생식능력에 영향을 주는지에 대해서는 알려져 있지 않다.

### 2) 수유부

수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 수유중에는 사용하지 않는다. 이 약이 사람에서 모유로 이행되는지에 대한 정보는 없으나, 로수바스타틴은 랫드에서 모유로 이행되었다.

#### ○ 로수바스타틴

수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 수유중에 사용하면 안된다. 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

#### ○ 오메가-3-산에틸에스테르

오메가-3-산에틸에스테르가 모유로 이행되는 지는 알려져 있지 않다.

## 7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 충분한 수의 고령자(65세 이상)가 포함되지 않았다.

### ○ 오메가-3-산에틸에스테르

65세 이상 환자는 제한된 수만이 임상시험에 포함되었다. 임상시험을 종합하여 분석할 결과 60세 이상 환자(연구집단의 약 25%)에 대한 안전성과 유효성은 60세 미만 환자의 결과와 다르지 않은 것으로 나타났다.

## 9. 과량투여시의 처치

과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.

## 10. 적용상의 주의

1) 로수바스타틴이 운전이나 기계작동능력에 영향에 대한 시험이 수행되지 않았으나 약력학적 특성에 근거할 때 영향을 미치는 것으로는 보이지 않는다. 운동이나 기계작동 시 로수바스타틴 투여로 인하여 어지러울 수 있음을 고려하여야 한다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

## 12. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

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

(2) 오메가-3-산에틸에스테르 : 작용기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, 불포화지방산인 EPA와 DHA를 포함하고 있어 간에서 트리글리세라이드의 합성을 감소시켜 혈중 트리글리세라이드 수치를 감소시킨다.

### 2) 약동학적 정보

(1) 이 약(로수바스타틴/오메가-3-산에틸에스테르 5/1000mg)과 단일제 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었다. 총 63명의 건강한 성인이 참여하였으며, 복합제 또는 단일제로서(2×2 교차시험) 로수바스타틴 20mg과 오메가-3-산에틸에스테르4g을 식후 단회 복용하였다(시험약: 이 약 4캡슐, 대조약: 로수바스타틴 5mg 4정, 오메가-3-산에틸에스테르 1g 4캡슐). 혈중 로수바스타틴과 기저치 보정된 에이코펜타엔산(EPA), 도코사헥사엔산(DHA)의 농도를 바탕으로 약동학적 파라미터를 비교평가하였을

때, 비교평가항목치(AUCt, C<sub>max</sub>)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 log 0.8 에서 log 1.25 이내로 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

(2) 로수바스타틴과 오메가-3-산에틸에스테르의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교 약동학시험이 1편 수행되었다. 총 36명의 건강한 성인이 참여하였으며, 로수바스타틴 20mg 1정 또는 오메가-3-산에틸에스테르 1g 4캡슐을 단독 또는 병용하여 식후 단회 복용 하였다(6×3 교차시험). 시험결과 로수바스타틴과 오메가-3-산에틸에스테르의 병용 투여 시 단독투여와 비교하여 로수바스타틴의 C<sub>max</sub>, AUCt와 기저치를 보정한 EPA 및 DHA의 C<sub>max</sub>는 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 기저치를 보정한 EPA 및 DHA의 AUCt는 단독투여에 비해 16%, 39% 감소하였다.

(3) 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 C<sub>max</sub>중양값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

### 3) 임상시험 정보

로수바스타틴 단독요법으로 LDL-C는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 관상동맥심질환 고위험군 환자 277명을 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성 평가를 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험이 1편 수행되었다. 로수바스타틴 20mg을 최소 6주 동안 복용하는 준비기 이후, LDL-콜레스테롤은 적절히 조절 (110mg/dL 미만)되나 트리글리세라이드가 높은(150mg/dL 이상 500mg/dL 미만) 환자가 시험군(이 약(로수바스타틴 5mg/오메가-3-산에틸에스테르1,000mg)) 4캡슐 투여) 또는 대조군(로수바스타틴 20mg 단독 투여)으로 무작위배정되었다. 12주간 투여 후 지질수치의 변화율을 비교하였을 때, 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 12주 후 Non-HDL-콜레스테롤의 변화율(%)이 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다.

[치료적 확증 임상시험에서의 지질 수치값(mg/dL) 및 변화율(%)]

	시험군(로수바스타틴+오메가-3-산에틸에스테르) N=137			대조군(로수바스타틴) N=131			p-value
	베이스라인	12주 투여후	변화율(%)	베이스라인	12주 투여후	변화율(%)	
non-HDL-C	94	85	-6.42%	93	92	0.97%	0.0393
TG	207	172	-16.33%	226	211	-5.91%	0.0127
LDL-C	61	60	-3.13%	60	64	1.79%	0.4078

지질수치(mg/dL) 및 변화율(%) : 중양값  
p-value : Wilcoxon's Rank Sum Test

### 4) 독성시험정보

#### (1) 생식발생독성

복합제 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지는 않았다.

각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같다.

① 로수바스타틴 : 랫트의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.

② 오메가-3-산에틸에스테르 : 임신상태의 랫트에 체표면적기준으로 사람권장량 (recommended human dose)인 4 g/day의 7배 용량을 투여한 결과 배자의 사망이 관찰되었다.

- 랫트에 임신 14일부터 수유 21일째까지 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과, 2000 mg/kg/day에서 이상반응이 관찰되지 않았다. 그러나 보다 높은 용량인 3000 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4g/day의 7배 용량)에서는 생존출생자수가 20 % 감소하였고, 출생 후 4일까지 생존율이 40% 감소하였다.

- 토끼의 경우 임신 7일부터 19일째까지 375, 750 및 1500 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 2, 4, 8배 용량) 용량을 경구 투여한 결과, 375 mg/kg/day에서 태아에 아무런 문제가 관찰되지 않았다. 그러나 고용량에서는 모체독성의 증거가 관찰되었다.