Length(mm)	Width(mm)	Composition(pt)	Text(pt)	Line spacing(pt)	Color
148	420	7	7	+ 0.5 ↑	■ Black

넥스레톨®정 180mg

| 벰페도익산 |

NEXLETOL® tablet 180mg

전문의약품

【원료의약품 및 그 분량】
1정 중

유효성분	벰페도익산(별규)······180.0mg
첨 가 제	미결정셀룰로오스PH101, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II흰색(85F18422), 유당수화물, 전분글리콜산나트륨(A형), 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

【성상】
흰색 내지 미백색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】
1. 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증
원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법의 보조제
- 최대 내약 용량의 스타틴으로 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 적절히 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여
- 스타틴 불내성 환자 또는 스타틴 금기 환자에서 단독 또는 다른 지질 저하요법과 병용 투여

2. 심혈관 질환에 대한 위험 감소
권고되는 스타틴 치료법을 사용할 수 없는 다음의 성인 환자(스타틴 미복용자 포함)에서 심근경색 및 관상동맥 재관류술의 발생 위험 감소 :
- 심혈관 질환 병력 또는
- 심혈관 질환은 없으나, 심혈관 질환 위험 인자 고위험군

【용법·용량】
이 약을 투여하는 동안 표준 콜레스테롤 저하식을 계속해야 한다.
이 약의 권장용량은 1일 1회 180mg이며, 식사와 관계없이 경구 투여한다.
이 약을 복용하기 시작한 후, 8~12주 이내에 지질 수치를 모니터링한다.

【사용상의 주의사항】
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민성이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 심바스타틴을 1일 40mg 초과하는 용량으로 병용 투여하는 환자
4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 고요산 혈증이 있는 환자('4. 일반적 주의' 항 참조)
2) 근병증이 있는 환자('4. 일반적 주의' 항 참조)

3. 이상반응
1) 안전성 프로파일 요약 : 가장 흔하게 보고된 이상반응은 고요산 혈증(3.8%), 사지 통증(3.1%), 빈혈(2.5%), 및 통풍(1.4%)이었다. 위약에 비해 벰페도익산 치료군에서 더 많은 환자가 근육 연축(0.7% vs. 0.3%), 설사(0.5% vs. <0.1%), 사지 통증(0.4% vs. 0), 및 오심(0.3% vs. 0.2%)으로 인해 치료를 중단하였으나, 치료군간 차이는 유의하지 않았다.
2) 이상반응 요약표 : 4편의 3상 원발성 고콜레스테롤혈증 임상시험으로부터 얻은 발생률과 CLEAR Outcomes 임상시험으로부터 얻은 노출 보정 발생률에 근거하여, 벰페도익산 투여 시 보고된 이상반응은 [표1]에 기관계 대분류 및 빈도에 따라 제시되어 있다.
빈도는 다음과 같이 정의한다 : 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게(≥ 1/100 이고 <1/10); 흔하지 않게(≥ 1/1,000 이고 < 1/100); 드물게(≥ 1/10,000 이고 < 1/1,000); 매우 드물게(< 1/10,000); 및 알 수 없음(가용 데이터로부터 추정 불가).

[표1] 이상반응

기관계 대분류(SOC)	이상반응	빈도범주
혈액 및 림프계 장애	빈혈[a)]	흔하게
	헤모글로빈 감소	흔하지 않게
대사 및 영양 장애	통풍	흔하게
	고요산 혈증[a)b)]	흔하게
	체중 감소[c)]	흔하지 않게
간담도 장애	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	흔하게
	알라닌 전이 효소 증가	흔하지 않게
	간 기능 시험 증가	흔하지 않게
근골격 및 결합 조직 장애	사지 통증	흔하게
신장 및 요로 장애	사구체 여과율 감소	흔하게
	혈액 크레아티닌 증가	흔하지 않게
	혈액 요소 증가	흔하지 않게

a) '5. 상호작용' 항 참고
b) 고요산 혈증에는 고요산 혈증과 혈액 요산 증가가 포함된다.
c) (CLEAR Outcomes study) 체중 감소는 베이스라인 체질량 지수(BMI) ≥30kg/㎡인 환자에서만 관찰되었고, 평균 체중 감소는 36개월째에 -2.28kg이었다. 베이스라인 BMI가 25~<30kg/㎡인 환자에서 평균 체중 감소는 ≤0.5kg이었다. 벰페도익산은 베이스라인 BMI <25kg/㎡인 환자에서 평균 체중 변화와 관련 없었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명
(1) 간 효소 상승 : 혈청 아미노 전이 효소(AST 및/또는 ALT) 증가가 이 약 투여 시 보고되었다. 간 아미노 전이 효소 수치 상승(≥ 3× ULN)의 발생률은 원발성 고콜레스테롤혈증 3상 임상시험(이 약 0.7%, 위약 0.3%) 및 CLEAR Outcomes 임상시험(이 약 1.6%, 위약 1.0%) 모두 이 약에서 더 빈번하게 발생하였다('4. 일반적 주의' 항 참고).
(2) 혈청 요산 증가 : 혈청 요산 증가가 관찰되었으며 이는 세뇨관 OAT2 억제와 관련 가능성이 있다.
원발성 고콜레스테롤혈증 3상 임상시험에서, 베이스라인 대비 12주차에 이 약에서 요산이 평균 47.6 micromole/L(0.8mg/dL) 증가한 것으로 관찰되었다. 혈청 요산 증가는 일반적으로 치료 후 처음 4주 이내에 발생하였고, 치료 중단 후 베이스라인으로 회복되었으며, 통풍은 이 약에서 1.4%와 위약에서 0.4%가 보고되었다.
CLEAR Outcomes 임상시험에서, 베이스라인 대비 3개월째에 이 약에서 요산이 평균 47.6micromole/L(0.8mg/dL) 증가한 것으로 보고되었고, 통풍도 이 약 3.1%와 위약 2.1%로 이 약에서 더 빈번하게 보고되었다. 두 치료군 모두에서, 통풍이 보고된 환자는 통풍 병력 및/또는 베이스라인 요산 수치가 정상 상한치(ULN)을 초과했을 가능성이 더 높았다.
이 약과 피브레이트를 병용 투여한 환자에서 고요산혈증 발생률 증가가 보고되었다. CLEAR Outcomes 연구에서, 이 약 투여군 중 베이스라인 시점 피브레이트를 복용 중인 환자(19.5%)는 피브레이트를 복용하지 않은 환자(10.4%)에 비해 고요산혈증 발생률이 더 높게 보고되었다('5. 상호작용' 항 참조). 이 약 투여군 중 베이스라인 시점 피브레이트를 복용 중인 환자(1.1%)와 피브레이트를 복용하지 않은 환자(3.2%) 간에 통풍 발생률 증가는 보고되지 않았다.
(3) 혈청 크레아티닌 및 혈액 요소 질소에 대한 영향 : 이 약은 혈청 크레아티닌 및 혈액 요소 질소(BUN)를 증가시키는 것으로 확인되었다. 원발성 고콜레스테롤혈증 3상 임상시험에서, 베이스라인 대비 12주차에 이 약에서 혈청 크레아티닌이 평균 4.4micromole/L(0.05mg/dL), BUN이 평균 0.61mmol/L(1.7mg/dL) 증가되었다. 혈청 크레아티닌 및 BUN 증가는 일반적으로 치료 후 처음 4주 이내에 발생하였고, 안정적으로 유지되었으며, 치료 중단 후 베이스라인으로 회복되었다. CLEAR Outcomes 임상시험에서 이 약 투여 시 혈청 크레아티닌(5.8micromole/L(0.066mg/dL)) 및 BUN(0.82mmol/L(2.3mg/dL))의 평균 증가가 유사하게 보고되었다.
보고된 혈청 크레아티닌 증가는 벰페도익산에 의한 크레아티닌의 OAT2 의존성 신세뇨관 분비 억제와 관련 있을 수 있고('5. 상호작용'항 참고), 이는 약물과 내인성 기질 간의 상호작용을 나타내며, 신 기능의 악화를 나타내는 것으로 보이지는 않는다. 특히 추정 크레아티닌 청소율의 모니터링이 필요한 의학적 상태에 있거나 모니터링이 필요한 약물을 투여받고 있는 환자가 이 약을 투여받고 있는 경우, 추정 크레아티닌 청소율의 변화를 해석할 때 이 효과를 고려해야 한다.
(4) 헤모글로빈 감소 : 헤모글로빈 감소가 벰페도익산에 대한 임상시험에서 보고되었다. 원발성 고콜레스테롤혈증 3상 임상시험에서, 베이스라인 대비 헤모글로빈 20g/L 이상 감소 및 정상 하한 미만으로의 감소가 이 약 및 위약 투여군에서 각각 4.6% 및 1.9% 보고되었다. 헤모글로빈 50g/L 이상 감소 및 정상 하한 미만으로의 감소는 치료군 간 유사하였다(각각 0.2% vs. 0.2%). 헤모글로빈 감소는 일반적으로 치료 후 처음 4주 이내에 발생하였고 치료 중단 후 베이스라인으로 회복되었다. 베이스라인의 헤모글로빈 수치가 정상인 환자에서 치료를 받는 동안 헤모글로빈 수치가 정상 하한 미만으로 감소한 사례는 이 약 투여군에서 1.4%, 위약군에서 0.4%였고, 빈혈은 이 약 투여군에서 2.5%, 위약군에서 1.6% 보고되었다. CLEAR Outcomes 임상시험에서, 헤모글로빈 감소는 이전 임상시험과 유사하였고, 빈혈은 이 약 투여군(4.7%)에서 위약 투여군(3.9%)보다 빈번하게 보고되었다.
이 약과 피브레이트를 병용한 환자에서 빈혈 발생률 증가가 보고되었다. CLEAR Outcomes 연구에서, 이 약 투여군 중 베이스라인에 피브레이트를 복용 중인 환자(9.6%)에서 피브레이트를 복용하지 않은 환자(4.5%)에 비해 빈혈이 더 자주 보고되었다.
(5) 건 파열 : 원발성 고콜레스테롤혈증 임상시험에서, 건 파열은 이 약 투여군의 0.5%에서 발생하였고 위약 투여군에서는 0%로 발생하였으며, 회전근개(어깨), 이두근 건, 또는 아킬레스건에 발생하였다. 건 파열은 이 약 시작 후 몇 주에서 몇 개월 이내에 발생하였다. CLEAR Outcomes 임상시험에서 건 파열 사례는 이 약 투여군의 1.2% 및 위약 투여군의 0.9%에서 발생하였다.

4. 일반적 주의
1) 혈청 요산 증가 : 벰페도익산은 신장 세뇨관 OAT2를 억제하여, 통풍 병력이 있거나 통풍에 걸리기 쉬운 환자에서 혈청 요산 수치를 상승시켜 고요산 혈증을 악화시키거나 통풍을 유발할 수 있다. 통풍 증상을 동반한 고요산 혈증이 나타나는 경우에는 이 약을 중단해야 한다('3. 이상반응' 항 참조).
2) 스타틴 병용으로 인한 근병증의 잠재적 위해성 : 벰페도익산은 스타틴의 혈장 농도를 증가시킨다('5. 상호작용' 항 참조). 스타틴과 이 약을 병용하는 환자에서는 고용량 스타틴 사용과 관련된 이상반응을 주의깊게 모니터링해야 한다. 스타틴은 흔하지 않게 근병증을 유발한다. 드물게, 근병증은 미오글로빈뇨로 인한 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근 융해의 형태로 나타날 수 있고, 사망을 유발할 수 있다.
이 약을 스타틴과 병용 투여하는 모든 환자에게 잠재적으로 근병증 위험이 증가할 수 있음을 알려주어야 하고, 설명되지 않는 근육 통증, 압통 또는 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 교육해야 한다. 이러한 증상이 나타나면, 지질 수치 및 이상반응에 대해 면밀히 모니터링하여 스타틴의 용량을 낮추거나, 다른 스타틴으로 변경하거나, 이 약 투여를 중단하고 다른 지질 저하제로 변경하는 것을 고려해야 한다. 크레아틴 인산화 효소(CPK) 수치가 ULN의 10배를 초과하는 근병증이 확인되면, 이 약과 모든 스타틴을 즉시 중단한다.
이 약과 심바스타틴 40mg 투여 시 CPK 수치가 ULN의 10배를 초과하는 근병증은 거의 보고되지 않았다. 40mg을 초과하는 용량의 심바스타틴을 이 약과 병용하여 사용해서는 안된다.
3) 간 효소 상승 : 치료를 시작할 때 간기능 검사를 실시해야 하며, ULN의 3배를 초과하는 아미노 전이 효소 증가가 지속될 경우에는 이 약을 중단한다.
임상시험에서 이 약 투여 시 간 효소인 알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 및 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST)가 ULN의 3배를 초과하여 상승한 것으로 보고되었다. 이러한 상승은 증상을 동반하지 않았고, ULN의 2배 이상인 빌리루빈 또는 담즙 정체와 관련되지 않았으며, 치료 지속 시 또는 치료 중단 후 베이스라인으로 회복되었다.
4) 건 파열 : 이 약은 건 파열 또는 손상 위험 증가와 관련이 있다. 건 파열은 60세 이상 환자, 코르티코스테로이드 또는 플루오로퀴놀론계 약물을 복용 중인 환자, 신부전 환자, 이전에 건 장애가 있었던 환자에서 더 자주 발생할 수 있다.
환자가 건 파열을 경험한 경우에는 즉시 이 약을 중단하고, 환자가 관절 통증, 종창 또는 염증을 경험한 경우에는 이 약의 중단을 고려한다. 건염 또는 건 파열의 첫 징후가 나타나면 휴식을 취하고, 건염 또는 건 파열 증상이 발생하면 의사에게 알리도록 환자를 교육한다. 건 장애 또는 건 파열 병력이 있는 환자에게는 다른 치료를 고려한다.
5) 피브레이트와 병용 사용 : 임상시험과 시판 후 일부 환자에서 이 약과 피브레이트를 병용 투여하였을 때, 중성지방(TG) 상승과 HDL-콜레스테롤(HDL-C) 감소가 보고되었다. HDL-C와 TG를 모니터링 해야 한다('5. 상호작용' 항 참조)

5. 상호작용
1) 다른 약물이 벰페도익산의 약동학에 미치는 영향
(1) 사이토크롬 P450 기질 : 시험관내 시험에서, 벰페도익산과 그 활성 대사체 및 글루쿠로니드 형태는 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되거나 영향을 미치지 않았다.
(2) 수송체 매개 약물 상호작용 : 시험관내 시험에서 벰페도익산 글루쿠로니드는 OAT3 기질이었으나, 이 외에는 약물 수송체의 기질은 아니었다.
(3) 프로베네시드 : 프로베네시드를 정상상태에 도달시킨 후 벰페도익산 180mg을 프로베네시드와 병용 투여하였을 때, 벰페도익산의 AUC 및 Cmax는 각각 1.7배 및 1.2배 증가하였고, 벰페도익산 활성 대사체(ESP15228)의 AUC 및 Cmax는 각각 1.9배 및 1.5배 증가하였다. 이러한 상승은 임상적으로 유의미한 수준은 아니다.
2) 벰페도익산이 다른 약물에 미치는 영향
(1) 수송체 매개 약물 상호작용 : 벰페도익산 및 그 글루쿠로니드는 임상적으로 유의미한 농도에서 OATP1B1 및 OATP1B3를 약하게 억제한다. OATP1B1 또는 OTAP1B3의 기질인 약물(예, 스타틴, 피마사르탄, 글레카프레비르, 그라조프레비르, 복실라프레비르 등)과 병용 시 그 약물의 혈중 농도가 증가할 수 있다('4. 일반적 주의'항 참조).
벰페도익산은 시험관 내 시험에서 OAT2를 약하게 억제하며, 이는 혈청 크레아티닌 및 요산의 경미한 상승을 유발하는 기전일 가능성이 높다. 또한 벰페도익산은 임상적으로 유의미한 농도의 높은 배수에서 OAT3를 약하게 억제한다.
(2) 스타틴
- 심바스타틴 : 벰페도익산을 정상상태에 도달시킨 후 벰페도익산 180mg을 심바스타틴 40mg과 단회 투여 시, 심바스타틴산의 AUC 및 Cmax가 각각 2.0배 및 1.5배 증가하였다. 이 약과 심바스타틴의 병용 투여 시, 심바스타틴산 농도가 증가되어 근병증 발생 위험이 증가할 수 있으므로, 이 약과 심바스타틴 40mg을 초과하는 용량과의 병용 투여는 피한다.
- 프라바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 : 벰페도익산을 정상상태에 도달시킨 후 벰페도익산 180mg을 프라바스타틴 80mg, 아토르바스타틴 80mg 또는 로수바스타틴 40mg과 단회 병용 투여 시, 각 스타틴과 대사체의 AUC가 1.4배~1.5배 증가하였고, 이는 약한 상호작용이 있음을 시사한다.

(3) 에제티미브 : 벰페도익산을 정상상태에 도달시킨 후 벰페도익산 180mg을 에제티미브 10mg과 단회 병용 투여하였을 때, 에제티미브의 AUC 및 Cmax의 증가는 20% 미만이었다. 총 에제티미브(에제티미브 및 그 글루쿠로니드 형태)와 에제티미브 글루쿠로니드의 AUC 및 Cmax는 각각 약 1.6배 및 1.8배 증가하였다.
(4) 피브레이트 : 임상시험과 시판 후 일부 환자에서 벰페도익산과 피브레이트를 병용 시, 중성지방(TG) 증가와 HDL-콜레스테롤(HDL-C) 감소가 관찰되었다. 벰페도익산 또는 피브레이트 투여 중단 후 모두 회복되었다. 벰페도익산과 피브레이트를 병용 투여하는 경우, 4주 후 및 이후 주기적으로 중성지방 및 HDL-C 수치를 모니터링해야 한다('4. 일반적 주의' 항 참고).
임상적으로 유의미한 중성지방 증가 또는 HDL-C 감소가 확인되면, 임상적 판단에 따라 벰페도익산 또는 피브레이트 투여를 중단해야 한다. 중성지방 및 HDL-C 수치는 정상으로 돌아올 때까지 모니터링해야 한다. 벰페도익산과 피브레이트를 병용 투여한 환자에서 빈혈 및 고요산혈증 발생률 증가가 관찰되었다('3. 이상반응' 항 참조).
(5) 와파린 : 시험관내 연구에 따르면 벰페도익산은 CYP2C9의 억제제 또는 유도제가 아니다. 와파린은 주로 CYP2C9를 통해 제거되므로 벰페도익산에 의해 약동학이 변경되지 않을 것으로 예상된다.
(6) 기타 : 벰페도익산은 메트포르민 또는 경구 피임약(0.035mg에티닐 에스트라디올/1mg 노르에틴드론)의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여 : 이 약은 임신 중에 사용해서는 안된다('1. 다음 환자에 투여하지 말 것' 항 참조).
임부에 대한 벰페도익산의 사용 경험은 제한적이다. 벰페도익산을 사용한 동물 시험에서 생식 독성이 관찰되었다. 벰페도익산은 콜레스테롤 합성을 감소시키며, 태아가 정상적으로 발달하는데 필요한 기타 콜레스테롤 유도체의 합성 또한 감소시킬 가능성이 있으므로, 이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에게 유해할 수 있다. 이 약은 임신 전 또는 임신을 계획하거나 확인한 직후에는 투여를 중단해야 한다('11. 전문가를 위한 정보' 항, 4) 독성시험 정보 참고).
2) 가임 여성 : 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 복용하는 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 임신 계획이 있다면, 환자들은 피임을 중단하기 전에 이 약을 중단하여야 한다.
3) 수유부에 대한 투여 : 이 약의 수유 중 사용은 금기이다.
벰페도익산과 그 대사체가 모유를 통하여 배설되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약은 콜레스테롤 합성을 감소시키고, 콜레스테롤에서 파생되는 다른 생물학적 활성 물질의 합성을 감소시킬수 있으며, 모유를 수유받는 영아에 대한 손상을 유발할 수 있다. 작용기전을 고려할 때 모유를 수유받는 영아에서 중대한 이상반응 발생 가능성이 있으므로, 이 약을 복용하는 여성은 수유해서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
이 약의 원발성 고콜레스테롤혈증 시험에서 성인 환자 3,009명 중, 1,753명(58%)은 65세 이상이었고 478명(16%)은 75세 이상이었다. CLEAR Outcomes 임상시험에서 성인 환자 13,970명 중 8,204명(59%)은 65세 이상이었으나 2,107명(15%)은 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 젊은 성인 환자 간에 이 약의 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh A 또는 B)환자에는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에 대해서는 연구되지 않았다. 중증 간장애 환자에게 이 약 투여 시 주기적인 간기능 검사를 고려해야 한다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등도 신장애 환자에는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애(eGFR < 30mL/min/1.73㎡) 환자에 대한 투여 경험은 제한적이며, 투석 중인 말기 신장병(ESRD) 환자에 대해서는 연구되지 않았다. 중증 신장애 및 ESRD 환자에게 이 약 투여 시에는 이상반응을 면밀히 모니터링한다.

11. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 대한 임상 경험은 없다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 작용기전 : 벰페도익산은 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하여 LDL-C를 낮추는 아데노신 삼인산-구연산 분해효소(ACL) 억제제이다. ACL은 콜레스테롤 생합성 경로에서 3-hydroxy-3-methyl- glutaryl-coenzyme A(HMG-CoA) 환원효소의 상위 효소이다. 벰페도익산과 그 활성 대사체인 ESP15228은 간에서 주로 발현되는 ACSVL1(very long-chain acyl-CoA synthetase 1)에 의해 각각 ETC-1002-CoA 및 ESP15228-CoA로 전환된다. ETC-1002-CoA에 의해 ACL이 억제되면 간에서 콜레스테롤 합성이 감소하고 LDL-C 수용체가 상향 조절되어 혈액 내 LDL-C가 감소한다.
(2) 약력학적 효과 : 벰페도익산을 단독 또는 다른 지질 조절제와 병용 투여 시 고지혈증 환자의 LDL-C, 비-고밀도 지단백 콜레스테롤(non-HDL-C), 아포지단백 B(Apo B) 및 총 콜레스테롤(TC)을 감소시킨다.
(3) 심장 전기생리학 : 벰페도익산 240mg(허가된 권장 용량의 1.3배)을 투여하였을 때, 임상적으로 의미있는 QT 간격 연장은 관찰되지 않았다.
2) 약동학적 특성 : 벰페도익산 약동학 파라미터는 달리 명시되지 않는 한 평균[표준편차 ±(SD)]으로 표시된다. 벰페도익산 180mg/day를 14일간 반복 투여한 후 정상 상태에서의 최대 혈장 농도(Cmax,ss) 및 곡선하 면적(AUCτ,ss)은 각각 20.6±6.1μg/mL 및 289.0±96.4μg·h/mL이었다. 벰페도익산의 정상 상태 약동학은 일반적으로 120mg~220mg 범위에서 선형적이었다. 권장 용량으로 반복 투여 후 벰페도익산 약동학 결과, 시간에 따른 변화는 없었으며, 벰페도익산 정상 상태는 7일 후에 도달하였다. 평균 축적비는 약 2.3배였다. 벰페도익산 활성 대사체(ESP15228)의 정상상태 Cmax 및 AUC는 각각 2.8 ± 0.9μg/mL 및 51.3 ± 17.2μg·h/mL였다. 전신 노출, 상대 역가 및 약동학적 특성을 고려할 때, ESP15228은 임상적 활성에 미미하게 기여하였을 가능성이 높았다.
(1) 흡수 : 약동학 데이터에 따르면 벰페도익산은 이 약 180mg 정제로 투여했을 때 최대 농도까지 도달하는데 걸리는 시간의 중앙값은 3.5시간이다.
음식물의 영향 : 식사와 함께 투여하였을 때 벰페도익산의 경구 생체이용률에 영향이 없었다.
(2) 분포 : 벰페도익산 겉보기 분포용적(V/F)은 18 L였다. 벰페도익산, 글루쿠로니드 및 활성 대사체인 ESP15228의 혈장 단백질 결합율은 각각 99.3%, 98.8% 및 99.2%였다. 벰페도익산은 혈액 세포에 분포되지 않는다.
(3) 제거 : 벰페도익산 1일 1회 투여 후 벰페도익산 정상상태 청소율(CL/F)은 11.2mL/min이었으며, 벰페도익산 미변화체의 신장 청소율은 총 청소율의 2% 미만을 차지하였다. 사람에서 벰페도익산에 대한 평균±SD 반감기는 정상상태에서 21±11시간이었다.
① 대사 : 벰페도익산의 주요 제거 경로는 아실 글루쿠로니드의 대사를 통해 이루어진다. 또한, 벰페도익산은 사람의 간에서 시험관 내 시험에서 관찰된 것처럼 알도-케토 환원효소 활성에 의해 가역적으로 활성 대사체(ESP15228)로 전환된다. 반복 투여 후 ESP15228의 평균 혈장 AUC 비율은 모체 대비 18%였으며 시간이 지남에 따라 일정하게 유지되었다. 두 화합물 모두 시험관 내 시험에서 UGT2B7에 의해 비활성 글루쿠로니드 접합체로 전환된다. 벰페도익산, ESP15228 및 각각의 접합체가 혈장에서 검출되었으며 대부분은 벰페도익산과 벰페도익산-글루쿠로니드 접합체로 각각 AUC0-48h의 46% 및 30%를 차지하였고, ESP15228 및 ESP15228-글루쿠로니드 접합체는 각각 10% 및 11%를 차지하였다.
② 배설 : 벰페도익산 240mg(허가된 권장 용량의 1.3배)을 단회투여하였을 때, 총 투여량(벰페도익산 및 그 대사체)의 약 70%는 소변에서 주로 벰페도익산 아실 글루쿠로니드 접합체로 회수되었고, 약 30%는 대변에서 회수되었다. 대변과 소변을 합쳐서 투여된 용량의 5% 미만이 벰페도익산 미변화체로 배설되었다.
(4) 특수 집단
① 간장애 환자 : 벰페도익산 및 그 대사체(ESP15228)의 약동학을 정상 간 기능 또는 경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh A 또는 B) 환자에게 단회투여하여 평가하였다(군당 8명). 벰페도익산의 평균 Cmax 및 AUC는 간 기능이 정상인 시험대상자에 비하여 경증 간장애 환자에서 11% 및 22% 감소하였고, 중등도 간장애 환자에서는 각각 14% 및 16% 감소하였다. ESP15228의 평균 Cmax 및 AUC는 간 기능이 정상인 시험대상자에 비하여 경증 간장애 환자에서 각각 13% 및 23%, 중등도 간장애 환자에서 각각 24% 및 36% 감소하였다. 벰페도익산은 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서는 평가되지 않았다.
② 신장애 환자 : 벰페도익산의 약동학을 신장애 환자에게 단회투여하여 평가하였다. 벰페도익산의 AUC 평가 시, 경증 신장애 환자(n=8)에서는 신기능이 정상인 시험대상자(n=6)에 비하여 1.5배 높았고 중등도 신장애 환자(n=5) 및 중증 신장애 환자(n=5)에서는 각각 2.3배 및 2.4배 더 높았다.
벰페도익산 정상상태 AUC에 대한 신기능의 영향을 추가로 평가하기 위해 모든 임상시험의 통합 데이터(n=2,261)에 대해 집단 약동학 분석을 수행하였다. 경증 또는 중등도 신장애 환자의 평균 벰페도익산 노출량은 정상 신기능을 가진 환자에 비해 각각 1.4배(90% CI : 1.3, 1.4) 및 1.9배(90% CI : 1.7, 2.0) 더 높았다. 이러한 차이는 임상적으로 유의하지 않았다. 이 약에 대한 임상 연구에는 중증 신장애(eGFR <30mL/min/1.73㎡) 환자 또는 투석 중인 말기 신장병(ESRD) 환자는 포함되지 않았다.
③ 다른 특수 집단 : 벰페도익산의 약동학은 연령, 성별, 인종 또는 체중에 영향을 받지 않았다.
3) 임상시험 정보
(1) 성인을 대상으로 한 원발성 고콜레스테롤혈증 임상시험 : 원발성 고콜레스테롤혈증(HeFH 포함)이 있는 성인에서 상승된 LDL-C 감소와 관련하여 식이요법 및 스타틴 요법의 보조제로서 이 약의 유효성은 최대 내약 용량으로 스타틴 치료를 받고 있는 3,009명의 HeFH 또는 확립된 CVD 성인 환자를 등록한 임상시험 2건(임상시험 1002-040 및 1002-047)과 스타틴 불내성 성인 환자(허가된 스타틴 보다 낮은 용량 스타틴 복용환자 포함) 614명을 등록한 임상시험 2건(임상시험 1002-046 및 1002-048)에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 4편의 임상시험에서 인구통계학적 특성 및 베이스라인의 질병 특성은 두 군 간 차이가 없었다. 모든 임상시험에서 LDL-C 변화율의 최대 효과는 4주차에 관찰되었고, 이 결과는 연령, 성별, 인종, 민족, 지역, 당뇨병 병력, 베이스라인 LDL-C, 체질량 지수(BMI), HeFH 상태 및 기저 요법을 포함한 모든 하위군에서 일관되게 관찰되었다.
① 임상시험 1002-040 : 임상시험 1002-040은 HeFH 및/또는 CVD 성인 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 원발성 고지혈증(52주) 시험이었다. 이 약의 유효성은 12주차에 평가되었다. 이 시험에는 최대 내약 지질 저하요법에 추가하여(Add-on) 이 약(n=1,488명) 또는 위약(n=742명)을 경구 투여받도록 2:1로 무작위 배정된 2,230명의 환자를 포함하였다. 최대 내약 지질 저하요법은 최대 내약 용량의 스타틴 단독요법 또는 다른 지질 저하요법과의 병용으로 정의되었다. 환자들은 HeFH 유무 및 베이스라인 스타틴 강도에 따라 층화되었다. 심바스타틴을 1일 40mg 이상 복용하는 환자 및 PCSK9 억제제를 복용하는 환자는 임상시험에서 제외하였다.
- 베이스라인 인구통계학적 특성 및 질병 특성 : 전체적으로, 평균 연령은 66세(범위 : 24~88세)였고, 61%는 65세 이상이었으며, 27%는 여성이었고, 96%는 백인이었으며, 3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었고, 1%는 아시아인이었으며, 2%는 히스패닉 또는 라틴계 인종으로 확인되었다. 환자의 95%가 확립된 CVD를 가지고 있었고, 5%는 HeFH를 가지고 있었다. 환자의 29%가 베이스라인에 당뇨병이 있었다. 베이스라인 평균 LDL-C는 103.2mg/dL였다. 무작위배정 당시 모든 환자는 스타틴 치료를 받고 있었고 50%는 고강도 스타틴 치료를 받고 있었다.
- 유효성 결과 : 임상시험의 1차 유효성 결과 측정값은 12주차에 베이스라인 대비 LDL-C 변화율(%)이었다. 12주차에 베이스라인 대비 LDL-C 평균 변화율에서 이 약 투여군과 위약 투여군 간의 차이는 -18%였다(95% CI : -20%, -16%; p <0.001). 고밀도 지단백(HDL) 및 중성지방(TG)은 탐색적 평가변수였으며 통계적 계층 구조에는 포함하지 않았다. 12주차에 베이스라인 대비 평균 변화율에서 이 약 투여군과 위약 투여군 간의 차이는 HDL의 경우 -6%였고, 12주차에 베이스라인 대비 변화율의 중앙값은 TG의 경우 +3%였다. 추가 결과는 [표2]를 참고한다.

[표2] 최대 내약 스타틴 치료를 받고 있는 성인 HeFH 및/또는 CVD 환자에서 지질 파라미터(임상시험 1002-040에서 12주차에 베이스라인 대비 평균 변화율(%))

	LDL-C[b)c)]	Non-HDL[c)]	apo B[c)]	TC[c)]
이 약 (180mg/day; n=1488a)	-17	-12	-9	-10
위약 (n=742a)	2	2	3	1
이 약과 위약 간의 평균 차이 (95% CI)	-18 (-20, -16)	-13 (-15, -12)	-12 (-14, -10)	-11 (-13, -10)

apo B=아포지단백 B; CI=신뢰구간; HDL-C=고밀도 지단백 콜레스테롤;
LDL-C=저밀도 지단백 콜레스테롤; TC=총 콜레스테롤.
배경 스타틴 : 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴 및/또는 지질 저하요법
a) 베이스라인에서 무작위 배정된 시험대상자 수
b) 이 약 투여군의 4.3%와 위약 투여군의 2.3%가 1차 평가변수 평가 시점(12주차)에 LDL-C 데이터가 누락되었다. 시험 종료 시(52주차), 이 약 투여군의 8.3%와 위약 투여군의 7.7%가 LDL-C 측정값이 누락되었다.
c) 베이스라인 대비 변화율은 치료 및 무작위배정 계층(HeFH vs CVD, 및 고강도 스타틴 vs 다른 스타틴)을 요인으로 하고 베이스라인 지질 파라미터를 공변량으로 하여, 공분산분석(ANCOVA)을 이용하여 분석하였다. LDL-C, Non-HDL-C, TC 및 apo B에 대한 결측 데이터는 치료 순응도에 대한 유형 혼합 모델(PMM)을 이용하여 다중 대체를 통해 대체하였다.

② 임상시험 1002-047 : 임상시험 1002-047은 HeFH 및/또는 CVD 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 원발성 고지혈증(52주) 시험이었다. 이 약의 유효성은 12주차에 평가하였다. 이 시험에는 최대 내약 지질 저하요법에 이 약(n=522) 또는 위약(n=257)을 경구 투여받도록 2:1로 779명의 환자를 무작위배정하였다. 최대 내약 지질 저하요법은 최대 내약 용량의 스타틴 단독요법 또는 다른 지질 저하요법과의 병용으로 정의하였다. 환자들은 HeFH 유무 및 베이스라인 스타틴 강도에 따라 층화되었다. 심바스타틴 40mg/day 이상을 복용하는 환자는 시험에서 제외하였다.
- 베이스라인 인구통계학적 특성 및 질병 특성 : 전체적으로, 평균 연령은 64세(범위 : 28~91세)였으며, 51%는 65세 이상이었고, 36%는 여성이었으며, 94%는 백인이었고, 5%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 1%는 아시아인이었고, 8%는 히스패닉 또는 라틴계로 확인되었다. 환자의 95%가 확립된 CVD를 가지고 있었고, 5%는 HeFH를 가지고 있었다. 환자의 30%가 베이스라인에 당뇨병을 앓고 있었다. 베이스라인 평균 LDL-C는 120.4mg/dL였다. 무작위배정 당시 환자의 90%는 스타틴 치료를 받고 있었고, 53%는 고강도 스타틴 치료를 받고 있었고, 0.3%는 PCSK9 억제제를 투여받고 있었다.
- 유효성 결과 : 시험의 1차 유효성 결과 측정값은 12주차에 베이스라인 대비 LDL-C 변화율(%)이었다. 12주차에 베이스라인 대비 LDL-C 평균 변화율에서 이 약 투여군과 위약 투여군 간의 차이는 -17%였다(95% CI : -21%, -14%; p <0.001). HDL 및 TG는 탐색적 평가변수였으며 통계적 계층 구조에 포함하지 않았다. 12주차에 베이스라인 대비 평균 변화율에서 이 약 투여군과 위약 투여군 간의 차이는 HDL의 경우 -6%였고, 베이스라인 대비 변화율의 중앙값은 TG의 경우 -2%였다. 추가 결과는 [표3]을 참고한다.

[표3] 최대 내약 스타틴 치료를 받고 있는 성인 HeFH 및/또는 CVD 환자에서 지질 파라미터(임상시험 1002-047에서 12주차에 베이스라인 대비 평균 변화율(%))

	LDL-C[b)c)]	Non-HDL[c)]	apo B[c)]	TC[c)]
이 약 (180mg/day; n=522a)	-15	-11	-9	-10
위약 (n=257a)	2	2	4	1
이 약과 위약 간의 평균 차이 (95% CI)	-17 (-21, -14)	-13 (-16, -10)	-13 (-16, -10)	-11 (-14, -9)

apo B=아포지단백 B; CI=신뢰구간; HDL-C=고밀도 지단백 콜레스테롤;
LDL-C=저밀도 지단백 콜레스테롤; TC=총 콜레스테롤.
배경 스타틴 : 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 피타바스타틴 및 로바스타틴 ± 다른 지질 저하요법
a) 베이스라인에서 무작위배정된 시험대상자 수
b) 이 약 투여군의 4.6%와 위약 투여군의 1.6%가 1차 평가변수 평가 시점(12주차)에 LDL-C 데이터가 누락되었다. 시험 종료 시(52주차), 이 약 투여군의 10.5%와 위약 투여군의 7.8%가 LDL-C 측정값이 누락되었다.
c) 베이스라인 대비 변화율은 치료 및 무작위배정 계층(HeFH vs CVD, 및 고강도 스타틴 vs 다른 스타틴)을 요인으로 하고 베이스라인 지질 파라미터를 공변량으로 하여, 공분산분석(ANCOVA)을 이용하여 분석하였다. LDL-C, Non-HDL-C, TC 및 apo B에 대한 결측 데이터는 치료 순응도에 대한 유형 혼합 모델(PMM)을 이용하여 다중 대체를 통해 대체하였다.

③ 스타틴 불내성 환자(임상시험 1002-046 및 1002-048)
<임상시험 1002-046>
임상시험 1002-046은 스타틴 불내성이거나 2개 이상의 스타틴에 내약성이 없고, LDL-C가 상승한 환자를 대상으로 이 약의 유효성을 위약과 비교하여 평가한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 3상 원발성 고콜레스테롤혈증 시험(24주)이었다. 스타틴의 허가된 최소 용량보다 낮은 용량에 내약성이 있는 환자는 시험 기간동안 해당 용량을 계속 투여받을 수 있었다. 벰페도익산의 유효성은 12주차에 평가되었다. 이 임상시험에는 24주 동안 벰페도익산(n=234) 또는 위약(=111)으로 345명의 환자를 2:1로 무작위배정 하였다. 무작위배정 시점에 벰페도익산을 투여받은 환자의 8% 및 위약을 투여받은 환자의 10%가 허가된 최저 용량보다 낮은 용량에서 스타틴 치료를 받고 있었으며, 벰페도익산을 투여받은 환자의 36% 및 위약을 투여받은 환자의 30%가 스타틴 이외의 다른 지질 조절제를 투여받고 있었다.
- 전체적으로, 베이스라인의 평균 연령은 65세(범위 : 26~88세), 58%가 65세 이상이었고, 56%가 여성이었으며, 89%가 백인, 8%가 흑인, 2%가 아시아인이었고, 1%가 기타였다. 베이스라인의 평균 LDL-C는 4.1mmol/L(157.6mg/dL)였다. 벰페도익산은 12주차에 베이스라인 대비 LDL-C를 위약에 비해 유의하게 감소시켰다(p<0.001). 또한, 벰페도익산은 non-HDL-C, apo B 및 TC도 유의하게 감소시켰다(표4).

<임상시험 1002-048>
임상시험 1002-048은 스타틴 불내성이거나 2개 이상의 스타틴에 내약성이 없고, LDL-C가 상승한 환자를 대상으로 에제티미브에 이 약을 추가할 경우 이 약의 유효성을 위약과 비교하여 평가한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 3상 원발성 고콜레스테롤혈증 시험(12주)이었다. 이 임상시험에는 12주 동안 에제티미브 10mg에 벰페도익산(n=181) 또는 위약(n=88)으로 269명을 2:1로 무작위 배정하였다.
- 전체적으로, 베이스라인의 평균 연령은 64세(범위 : 30~86세)였으며, 55%가 65세 이상이었고, 61%가 여성이었으며, 89%가 백인, 8%가 흑인, 2%가 아시아인이었고, 1%가 기타였다 베이스라인의 평균 LDL-C는 3.3mmol/L(127.6mg/dL)였다. 무작위배정 시점에 벰페도익산을 투여받은 환자의 33% 및 위약을 투여받은 환자의 28%가 허가된 최저 용량 이하의 용량에서 스타틴 치료를 받고 있었다. 벰페도익산은 12주에 베이스라인 대비 LDL-C를 위약에 비해 유의하게 감소시켰다(p<0.001). 또한, 벰페도익산은 non-HDL-C, apo B 및 TC도 유의하게 감소시켰다(표4).

[표4] 스타틴 불내성 환자에서 지질 파라미터(임상시험 1002-046 및 1002-048에서 12주차에 베이스라인 대비 평균 변화율(%))

	임상시험 1002-048 (N=269)		임상시험 1002-046 (N=345)	
	이 약 (n=181)	위약 (n=88)	이 약 (n=234)	위약 (n=111)
LDL-C[a)], n	175	82	224	107
LS Mean	-23.5	5.0	-22.6	-1.2
non-HDL-C[a)], n	175	82	224	107
LS Mean	-18.4	5.2	-18.1	-0.1
apo B[a)], n	174	81	218	104
LS Mean	-14.6	4.7	-14.7	0.3
TC[a)], n	176	82	224	107
LS Mean	-15.1	2.9	-15.4	-0.6

apo B=아포지단백 B; CI=신뢰구간; HDL-C=고밀도 지단백 콜레스테롤;
LDL-C=저밀도 지단백 콜레스테롤; TC=총 콜레스테롤.
배경 스타틴(1002-048) : 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴
배경 스타틴(1002-046) : 아토르바스타틴, 심바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴
a) 베이스라인 대비 변화율은 치료 및 무작위배정 계층을 요인으로 하고, 베이스라인 지질 파라미터를 공변량으로 하여 공분산 분석(ANCOVA)을 이용하여 분석하였다.

(2) 심혈관계 질환 위험 감소 : CLEAR Outcomes(시험 1002-043)은 스타틴 불내성(최저 용량의 스타틴을 복용하는 환자 포함)이 있고, 확립된 심혈관 질환(CVD)이 있는 성인 환자(70%) 또는 CVD는 없지만 CVD 사건 고위험군 성인 환자(30%), 13,970명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 사건 기반(event-driven) 임상시험이었다. CVD가 확립된 환자는 관상 동맥 질환, 증상이 있는 말초 동맥 질환 및/또는 뇌혈관 죽상 경화성 질환의 병력이 문서화되어 있었다. CVD가 확립되지 않은 환자는 다음 기준 중 하나 이상을 충족하는 경우 CVD 고위험군으로 간주하였다 :
① 65세 이상 여성 또는 60세 이상 남성에서 당뇨병(제1형 또는 제2형)이 있는 경우;
② 10년 동안 레이놀즈 위험도 점수> 30% 또는 SCORE 위험도 점수 > 7.5%. 레이놀즈 위험도 점수 또는 SCORE 위험도 점수는 10년간 심혈관(CV) 사건(Event)이 발생할 위험을 평가한다. 레이놀즈 위험도 점수는 성별, 나이, 흡연 여부, 수축기 혈압, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 고감도 반응 단백(hsCRP) 및 CVD 사건의 가족력 등의 위험 요소를 기반으로 한다. LDL-C는 SCORE 위험도 점수에서 고려되는 추가 위험 요소이다; 또는
③ 과거 어느 때라도 관상 동맥 칼슘 수치가 >400 Agatston units인 경우. 환자들은 1:1로 무작위 배정되어 1일 180mg의 이 약(n=6,992) 또는 위약(n=6,978)을 단독으로 또는 다른 기저(background) 지질저하제 치료에 추가하여 투여받았다.
기저요법에는 저강도 스타틴 용량보다 적은 용량이 포함하였다. 전체적으로, 성인 환자의 95.3%를 임상시험 종료 또는 사망 시까지 추적 관찰하였다. 추적관찰 기간의 중앙값은 3.4년이었다.
- 베이스라인 인구통계학적 특성 및 질병 특성 : 베이스라인에서, 평균 연령은 66세(범위 21~92세)였고, 59%는 65세 이상이었고, 15%는 75세 이상이었으며, 48%는 여성이었고, 91%는 백인이었으며, 2%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었고, 4%는 미국 인디언 또는 알래스카 원주민이었으며, 2%는 아시아인이었고, 1%는 기타 인종이었으며, 17%는 히스패닉 또는 라틴계 인종이었다.
선정된 추가 베이스라인 특성으로는 고혈압(85%), 당뇨병(46%), 현재 흡연자(22%), eGFR <60mL/min/1.73 ㎡(21%), 평균 체질량 지수 30kg/㎡가 포함되었다. 평균 베이스라인 LDL-C는 139mg/dL였다. 베이스라인에서 환자의 38%는 저강도 스타틴(23%), 에제티미브(12%) 또는 피브레이트(5%) 등 지질조절 치료제를 한 가지 이상 복용하고 있었다. 대부분의 환자는 아세틸살리실산(57%), 선택적 베타 차단제(52%), 안지오텐신 전환 효소 억제제(40%), 안지오텐신 수용체 차단제(32%) 등 다른 CV 약물을 최소 한 가지 이상 복용하고 있었다.
- 유효성 결과 : 1차 복합 평가변수(MACE-4 : CV 사망, 비치명적 심근 경색, 비치명적 뇌졸중 또는 관상 동맥 혈관 재형성 최초 발생까지의 시간; p=0.0037) 및 주요 2차 복합 평가변수(MACE-3 : CV 사망, 비치명적 심근 경색 또는 비치명적 뇌졸중 최초 발생까지의 시간; p=0.0058)에 대한 위험이 위약 치료 환자군 대비 이 약 치료 환자군에서 유의하게 감소하였다([표5] 참조).
6개월째까지 LDL-C의 베이스라인 대비 평균 변화율에서 이 약과 위약 치료군 간의 차이는 -20% (95% CI : -21%, -19%)였다.

[표5] 확립된 CVD 또는 CVD 발생에 대한 고위험 성인에서 주요 심혈관 사건(CLEAR Outcomes)

평가변수	이 약 (N=6,992)	위약 (N=6,978)	이 약 vs. 위약
	n (%)	n (%)	위험비 (95% CI)
1차 복합 평가변수			
심혈관 질환 사망, 비치명적 심근 경색, 비치명적 뇌졸중, 관상 동맥 혈관 재형성(MACE-4)	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79, 0.96)
2차 복합 평가변수			
심혈관 질환 사망, 비치명적 심근 경색, 비치명적 뇌졸중(MACE-3)	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76, 0.96)
1차 복합 평가변수 구성요소			
비치명적 심근 경색	236 (3.4)	317 (4.5)	0.73 (0.62, 0.87)
관상 동맥 혈관 재형성	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)
비치명적 뇌졸중	119 (1.7)	144 (2.1)	0.82 (0.64, 1.05)
심혈관 질환 사망	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)

CI=신뢰구간; MACE=주요 심혈관 사건.
a) 위험비 및 해당되는 95% CI는 치료를 설명 변수로 적합하게 맞춘 콕스 비례 위험 모형을 기반으로 하였다.
이 표에는 MACE-4의 구성요소 각각에 대한 최초 발생까지의 시간도 제시되어 있다. 환자들은 하나 이상의 범주에 포함되었을 수 있다.

4) 독성시험 정보
(1) 유전독성 : 벰페도익산은 시험관내 Ames 시험에서 돌연변이 유발성에 대해 음성이었고, 시험관내 인간 림프구 염색체 이상 시험에서 염색체 구조이상 유발성에 대해 음성이었다. 벰페도익산은 생체내 마우스 미소핵 분석과 생체내 랫드 골수 미소핵/간 코멧 시험에서 모두 음성이었다.
(2) 발암성 : 2년간의 랫드 발암성 시험에서, Wistar 랫드에게 벰페도익산을 3, 10, 30mg/kg/day 용량으로 경구 투여하였다. 간세포 선종 및 간세포 선종과 암종의 혼합형, 갑상선 여포 세포 선종 및 여포 세포 선종과 암종의 혼합형, 및 췌장 섬 세포 선종 및 암종 혼합형의 발생률 증가를 수컷 랫드에서 30mg/kg/day의 용량(사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)과 동등한 노출, AUC 기준) 투여 시 관찰하였다. 2년간의 마우스 발암성 시험에서, CD-1 마우스에게 25, 75 및 150mg/kg/day 용량으로 벰페도익산을 경구 투여하였다. 수컷 마우스에서 75 및 150mg/kg/day(MRHD와 동등한 노출량)용량에서 벰페도익산과 관련하여 간세포 선종, 간세포 암종 및 간세포 선종 및 암종 혼합형의 발생률의 증가를 관찰하였다. 간 및 갑상선 종양에 대한 관찰결과는 설치류의 PPAR 알파 작용과 일치한다. 췌장 섬 세포 종양 소견의 사람과의 관련성은 알려져 있지 않다.
(3) 생식·발생 독성
- 이 약이 사람의 생식 능력에 미치는 영향에 대해 이용 가능한 정보는 없다. 동물 시험에 근거할 때, 이 약의 투여 시 생식 또는 생식 능력에 대한 영향은 없을 것으로 예상된다. 교미 이전의 수컷 랫드 및 암컷 랫드와 임신 7일차까지의 암컷 랫드에 벰페도익산을 투여하였을 경우, 30mg/kg/day 이상에서 발정 주기가 변화하였으며, 황체 수 및 착상 수가 감소하였으나, 60mg/kg/day에서 수컷 또는 암컷의 수태능 또는 정자 파라미터에 대한 영향은 나타나지 않았다(이 두 용량은 180mg 투여 시 인체 노출량의 각각 4배와 9배에 해당한다)
- 벰페도익산은 최대 80mg/kg/day의 용량 또는 180mg에서의 사람의 노출의 12배에 해당하는 노출에서 임신한 토끼의 배아 또는 태자에 기형 또는 독성을 유발하지 않았다. 기관형성 기간에 10mg/kg/day, 30mg/kg/day, 60mg/kg/day에서 벰페도익산을 투여받은 임신한 랫드의 경우, 30mg/kg/day 이상 또는 180mg에서 사람의 전신 노출의 4배에 해당하는 노출에서 생존 태자 수 및 태자 체중이 감소하였다. 180mg에서의 사람 전신 노출보다 낮은 노출에서 태자 골격 소견(구부러진 견갑골 및 갈비뼈)의 발생률이 증가가 나타났다. 출생전후 발생 시험의 경우, 임신 및 수유 기간 내내 5mg/kg/day, 10mg/kg/day, 20mg/kg/day, 30mg/kg/day에서 벰페도익산을 투여받은 임신한 랫드의 경우, 20mg/kg/day 이상에서 모체 유해영향이 나타났으며, 10mg/kg/day 이상에서 생존한 새끼 수 및 새끼 생존율이 감소하고 새끼의 성장, 학습능력 및 기억력이 저하하였다. 10mg/kg/day에서의 모체 노출량은 180mg 투여 시 인체 노출량보다 낮았다.

【포장단위】
28정/상자 (14정 PVC/Al 블리스터×2)

【저장방법】
기밀용기, 실온 보관(1~30℃). 제공된 포장용기에 보관하여야 한다.

【기타사항】
※ 반드시 첨부문서를 읽은 후 투약하고 첨부문서는 약과 함께 보관한다.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품이다. 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 않아야 한다. 만약 구입시 사용(유효)기간이 지났거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회 고시(소비자 분쟁해결기준)에 의거, 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있다.
※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보(이 첨부문서의 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용 포함)는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr) 홈페이지에서 확인할 수 있다.
※ 의약품 사용 후 부작용(이상사례) 발생한 경우 한국의약품안전관리원으로 문의 및 보고하여 주시기 바라며, 동일 기관에 의약품 부작용 피해구제를 신청할 수 있다.

【제조원】
- **전공정위탁제조(제조의뢰자) : Daiichi Sankyo Europe GmbH**
/ Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Germany
- **일부공정위탁제조(제조자) : Piramal Healthcare UK Limited**
/ Whalton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, United Kingdom
- **일부공정위탁제조(제조자) : Daiichi Sankyo Europe GmbH**
/ Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany

【수입판매자】
한국다이이찌산쿄주식회사
/ 서울특별시 중구 을지로5길 26 15층 (수하동, 센터원빌딩 동관)

첨부문서 개정연월일 : 2026.11.01 / PM code : NLT-L-001