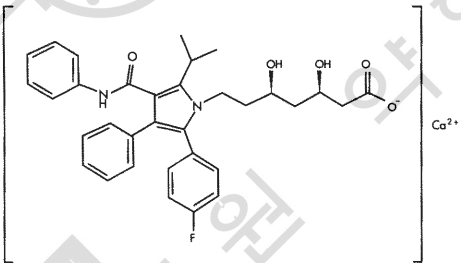


고지혈증치료제
리포엑틴 정
(Atorvastatin Calcium)

분류번호 : 218(동맥경화억제)

무수아토르바스타틴칼슘은 합성지질저하제로, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA(HMG-CoA) 환원효소 저해제입니다. 이 환원효소는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 합니다. 무수아토르바스타틴칼슘의 분자식은 C66H68F2N4O10Ca이며 분자량은 1155.36이고 구조식은 다음과 같습니다.



- **원료약품 및 분량** : 1정 중 무수아토르바스타틴칼슘(無水) 41.4mg (아토르바스타틴으로서 40mg) 첨가제(동결유래) : 유당 수화물, 소의 원유에서 유래
- **성상** : 흰색의 타원형 필름코팅정

<임상효과>
① 약력학적 특성 작용기전 아토르바스타틴은 HMG-CoA 환원효소에 대해 선택적이고 강력으로 작용하는 억제제입니다. 이 때 HMG-CoA 환원효소는, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA를 콜레스테롤을 포함한 sterol계 물질의 전구체인 mevalonate로 전환시키는 속도 조절 효소입니다. 동형접합 및 이형접합 가축형 고콜레스테롤혈증, 비가축형 고콜레스테롤혈증 및 복합형 이상지질혈증환자에서 아토르바스타틴은 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 아포리포rotein-B를 감소시킵니다. 아토르바스타틴은 또한, VLDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 감소시키고, HDL-콜레스테롤을 다양하게 증가시킵니다.

아토르바스타틴은 HMG-CoA 환원효소와 간에서의 콜레스테롤 합성을 억제하고 또한 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진하도록 간세포표면의 LDL receptor의 수를 증가시킴으로써 혈장 콜레스테롤과 리포프로테인 수치를 낮춥니다. 아토르바스타틴은 또한 LDL의 생성 및 LDL 입자의 수를 감소시킵니다. 아토르바스타틴은 순환하는 LDL 입자의 질을 유익한 방향으로 변화시키고 동시에 LDL-receptor의 활성을 천천히 그리고 지속적으로 증가시킵니다.

아토르바스타틴은 지질저하작용에 정상적으로 반응하지 않는 동형접합 가축형 고콜레스테롤혈증 환자에서 LDL을 낮추는 데도 효과적입니다. 아토르바스타틴(10-80mg)은 중앙 반응 연구에서 총 콜레스테롤(30%-46%), LDL-콜레스테롤(41%-61%), 아포리포protein B(34%-50%), 트리글리세라이드(14%-33%)를 감소시켰습니다. 이러한 결과는 이형접합 가축형 및 비가축형 고콜레스테롤혈증 환자와 이슬린 비의존성 당뇨병 환자를 포함한 복합형 이상지질혈증 환자에서에도 동일하였습니다. 아토르바스타틴의 대체제 중 일부도 인체에서 약리학적으로 활성을 나타냅니다. 콜레스테롤 합성과 LDL 분해가 이루어지는 주된 부위인 간에 아토르바스타틴의 주된 작용부위입니다. 전신 약물분포도 약을 복용량에 LDL-콜레스테롤 감소와의 상관관계가 더 좋습니다. 환자별 약물 복용량은 반응에 따라 조절되어야 합니다.(용법, 용량 참조)

- ② 약동학적 특성 약동학 및 대사
- 1) 흡수: 아토르바스타틴은 경구투여 후 신속하게 흡수되어, 1-2시간 내에 최고혈장 농도에 도달합니다. 흡수 정도 및 혈장 아토르바스타틴 농도는 아토르바스타틴의 용량에 비례하여 증가합니다. 아토르바스타틴의 절대 생체이용률은 약 14%이며 HMG-CoA 환원효소에 대한 억제력의 전신 이용률은 30% 정도입니다. 낮은 전신 이용률은 위장관 점막에서의 presystemic clearance 또는 간 초회대사에 기인된 것입니다. 음식물에 의해서 아토르바스타틴의 흡수속도와 흡수 정도가 각각 약 25%, 9% 감소하나 (Cmax와 AUC로 판단했을 때), LDL-콜레스테롤의 감소 정도는 음식물에 의해 영향을 받지 않습니다. 아침에 비해 저녁에 아토르바스타틴을 복용할 때 약물 혈장 농도가 더 낮으나(Cmax와 AUC로 볼 때 약 30% 정도), LDL-콜레스테롤의 감소 정도는 하루 중 언제 약물을 복용하든지에 관계없이 동일합니다.
 - 2) 분포: 아토르바스타틴의 평균 분포용적은 약 381리터입니다. 아토르바스타틴의 혈장 단백질결합률은 98%이상입니다. 약 0.25의 적혈구/혈장 비율은 적혈구 내로의 약물 통과가 미약하다는 것을 보여줍니다.
 - 3) 대사: 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의하여 ortho- 및 para-hydroxylated 유도체와 다양한 beta-산화물로 대사됩니다. 시험관내에서 ortho- 및 para-hydroxylated 유도체에 의한 HMG-CoA 환원효소의 억제는 아토르바스타틴에 의한 억제정도와 동일합니다. HMG-CoA 환원효소에 대한 순환 억제 작용의 약 70%는 혈장대사물에 의한 것입니다. 시험관내 실험은 아토르바스타틴의 대사에 간의 cytochrome P450 3A4가 중요한 역할을 한다는 것을 보여주며, 이러한 결과는 이 효소의 저해제로 알려진 에리스로마이신의 병용투여로 인해 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가한다는 결과와 일치하는 것입니다.
- 시험관내 실험은 또한 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해서 테르페나틴의 혈장농도에 임상적으로 유의적인 효과를 나타내지 않습니다. 그러므로, 아토르바스타틴은 다른 cytochrome P450 3A4 기질의 약동학을 유익적으로 변경시키는 것 같지 않습니다. 동물실험에서, ortho-hydroxy 대사물은 추가로 glucuronidation을 거칩니다.
- 4) 배설: 아토르바스타틴 및 그 대사체는 간 또는 간외대사 이후 담즙으로 주로 배설됩니다. 그렇지한 약물은 장관재순환(enterohepatic recirculation)을 하는 것으로 보이지는 않습니다. 인체에서 아토르바스타틴의 평균 혈장 배설 반감기는 약 14시간이나, HMG-CoA 환원효소에 대한 억제 작용의 반감기는 약 20-30시간이며 이는 혈장 대사산물의 역할에서 기인합니다. 투여된 아토르바스타틴 용량의 2% 미만이 경구투여 후 뇨에서 미 변화체로 발견됩니다.

- ▷ 특수집단에서의 약물동태
- 1) 고령자: 젊은 성인보다 건강한 고령자(65세 이상)에서 아토르바스타틴의 혈장농도는 높게 나타났습니다.(Cmax의 대략 40% 및 AUC의 대략 30%), ACCESS 시험에서 고령자가 NCEP 치료목표에 도달하지에 대해 특별한 평가되었으며, 이 시험은 65세 미만 1087명, 65세 이상 815명, 65세 이상 185명의 환자를 대상으로 하였습니다. 고령자 및 전체 환자군에서의 안전성, 유효성, 지질저하 목표 달성에 차이가 없는 것으로 나타났습니다.
 - 2) 소아: 소아환자를 대상으로 약학적 시험은 시행되지 않았습니다.
 - 3) 성별: 여성에서의 아토르바스타틴 혈장농도는 남성에서의 혈장농도와 다릅니다(Cmax는 대략 20% 높고, AUC가 대략 10% 낮음). 그러나, 남성과 여성 사이에 임상적으로 유의적인 지질에 대한 효과는 없었습니다.
 - 4) 신부전: 실험한는 아토르바스타틴의 혈장농도는 높은 지질에 대한 효과에 영향을 주지 않습니다. 따라서, 신부전환자에 대한 용량조절은 필요치 않습니다.
 - 5) 혈액투석: 말기 신질환 환자를 대상으로 한 시험은 행해지지 않았으며, 아토르바스타틴은 혈장단백에 광범위하게 결합하므로 혈액투석이 이 약의 클리어언스를 유익적으로 높이는 것이 기대되지 않습니다.
 - 6) 간부전: 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성알코올성간염환자(Childs-Pugh B)에서 현저하게 증가하였습니다(Cmax의 대략 16배 및 AUC의 대략 11배)

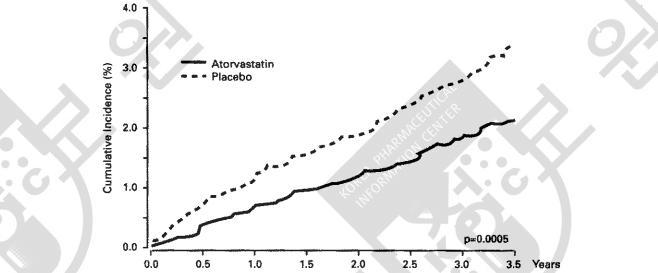
<임상결과>
▷ 심혈관계 질환의 예방 ASCOT-LLA(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm)의 임상시험에서, 치명적 및 비치명적 심혈관계 질환에 대한 효과가 10,305명의 고혈압 환자들을 대상으로 평가되었습니다. 이 환자들의 연령은 40-80세(평균 63세)이었고, 이전에 심근경색증의 병력이 없었으며, 총 콜레스테롤 수치는 ≤ 251 mg/dl(6.5 mmol/l)이었습니다. 또한, 모든 환자들은 적어도 다음의 심혈관계 위험인자 중 3개 이상을 가지고 있었습니다. 남성(81.1%), 56세 이상(84.5%), 흡연(33.2%), 당뇨병(24.3%), 1 초에 해당하는 가족에서 심혈관계 질환의 가족력(26%), 총콜레스테롤치/HDL > 6(14.3%), 말초혈관질환(5.1%), 좌심실비대(14.4%), 이전의 뇌혈관계 질환(9.8%), 특정된 심근도 이상(14.3%), 단백뇨/알부민뇨(62.4%).

이 이중맹검, 위약대조시험에서 환자들은 항고혈압 약물을 복용하고 있었으며(당뇨병이 없는 환자에서의 목표혈당은 < 140/90 mm Hg 이었고, 당뇨병 환자에서의 목표혈압 < 130/80 mm Hg 이었음), 이미 동맥된 환자들에서 베이스라인에서의 9개의 특성분포를 고려하고, 이 특성들의 그룹간 불균형을 최소화한 공분산 순응법(covariate adaptive method)을 이용하여 환자들을 매일 아토르바스타틴 10 mg 투여군(5,168 명) 또는 위약 투여군(5,137명)에 배정하였습니다.

지질수치에 대한 아토르바스타틴 1일 10mg 의 효과는 이전의 임상시험들에서 관찰된 것과 유사하였습니다.

아토르바스타틴은 치명적-심혈관계 질환(위약 투여군에서 46 건 및 아토르바스타틴 투여군에서 40 건) 및 비치명적-심근경색증(위약 투여군에서 108 건 및 아토르바스타틴 투여군에서 60 건) 모두에서 심혈관계 사건의 위험률을 유의하게 감소시켰습니다(상대적인 위험감소는 36%, 아토르바스타틴 투여군에서 1.9% 대 위약 투여군에서 3.0%의 빈도에 근거, p=0.0005). 이 위험 감소는 연령, 흡연상태, 비만 혹은 신기능이상의 존재에 상관없이 일관되게 나타났으며, 아토르바스타틴의 효과는 베이스라인에서의 LDL 수치에 상관없이 관찰되었습니다. 여성에 있어서는 심혈관계 사건수가 적어서, 결론지어지지 않았습니다.

[그림 1] 비치명적 심근경색증 혹은 심혈관계 질환으로 인한 사망(ASCOT-LLA 시험)의 발생률에 대한 아토르바스타틴 10 mg/day의 효과



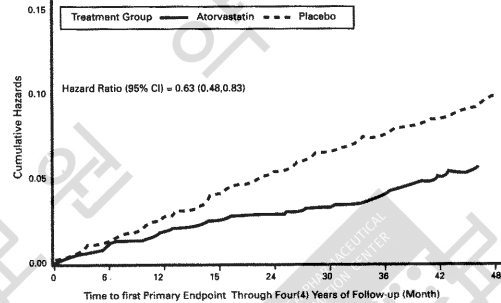
아토르바스타틴은 또한 혈관재생술의 상대적 위험률 42%까지 유의하게 감소시켰습니다. 비록 치명적 및 비치명적 뇌졸중의 감소는 이전에 정의된 유의수준에 도달하지 못했으나(p=0.01), 26%의 상대적 위험 감소의 결과로 좋은 경험에 관찰되었습니다(아토르바스타틴 투여군에서 1.7% 및 위약 투여군에서 2.3%). 심혈관계 원인(p=0.51)에 의한 혹은 비심혈관계 원인(p=0.17)에 의한 사망에 있어서는 투여군간 유의한 차이가 관찰되지 않았습니다.

CARDS(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 임상시험에서 심혈관계 질환에 대한 아토르바스타틴의 효과가 2,838 명의 환자(94%가 백인, 68%가 남성, 연령은 40-75세, WHO 기준에 근거한 제 2형 당뇨병을 가지고 있으며, 이전의 심혈관계질환의 병력이 없고, LDL ≤ 160 mg/dL, TG ≤ 600 mg/dL)들을 대상으로 평가되었습니다. 당뇨병과 함께 피험자들은 다음에 명시한 위험인자 중 하나 이상을 가지고 있었으며(흡연(23%), 고혈압(80%), 망막증(30%), microalbuminuria(9%) 혹은 macroalbuminuria(3%)), 혈액투석 중인 환자는 시험에 등록되지 않았습니다. 이 더가관, 위약대조, 이중맹검 시험에서 피험자들은 아토르바스타틴 1일 10 mg 투여군(1,429명) 혹은 위약 투여군(1,411명)에 1:1의 비율로 무작위로 배정되었으며, 시험기간의 중앙값은 3.9년 이었습니다. 시험의 일차 종료점은 다음의 주요 심혈관계 사건의 발생으로(심근경색증, 급성관상동맥질환으로 인한 사망, 불안정형 협심증, 심혈관 재생술, 뇌졸중), 일차 분석은 일차 종료점의 첫 발생까지의 시간이었습니다.

베이스라인에서의 피험자들의 특성은 연령의 평균값이 62세 이었고, 평균 HbA1c가 7.7%, LDL-콜레스테롤의 중앙값이 120 mg/dL, 총콜레스테롤의 중앙값이 207 mg/dL, 트리글리세라이드의 중앙값이 151 mg/dL, HDL-콜레스테롤의 중앙값이 52 mg/dL 이었습니다. 아토르바스타틴 1일 10 mg 의 지질에 대한 효과는 이전의 임상시험들에서 나타난 것과 유사하였습니다.

아토르바스타틴은 주요 심혈관계 사건의 비율을 유의하게 감소시켰습니다(일차 종료점에서의 사건(아토르바스타틴 투여군에서 83건 대 위약 투여군에서 127건)에서 37%의 상대적 위험감소, HR 0.63, 95% CI(0.48, 0.83)(p=0.001)). 아토르바스타틴의 효과는 연령, 성별 혹은 베이스라인에서의 지질 수치에 상관없이 나타났습니다.

[그림 2] CARDS에서 주요 심혈관계 사건(심근경색증, 급성 심혈관계 사망, 불안정형 협심증, 심혈관 재생술, 뇌졸중) 발생까지의 시간에 미치는 아토르바스타틴 1일 10 mg 의 효과



아토르바스타틴은 뇌졸중의 위험률 48%까지 유의하게 감소시켰으며(아토르바스타틴 투여군에서 21건 대 위약 투여군에서 39건), HR 0.52, 95%신뢰구간(0.31, 0.89)(p=0.016), 심근경색증의 위험률 42%까지 감소시켰습니다(아토르바스타틴 투여군에서 38건 대 위약 투여군에서 64건), HR 0.58, 95.1% 신뢰구간(0.39, 0.86)(p=0.007). 그들간에 협심증, 심혈관 재생술 및 급성 심혈관계 사망에 대한 유의한 차이는 없었습니다.

아토르바스타틴 투여군에서 61건의 사망 대 위약 투여군에서 82건의 사망이 있었습니다(HR 0.73, p=0.059)

- **효능·효과**
 - 1. 다음의 심혈관계 질환에 대한 위험성 감소
 - 1) 관상동맥 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 질환환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 질환환의 가족력 등)가 있는 성인환자의
 - 가. 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 나. 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 다. 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
 - 2. 관상동맥 질환환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 질환환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자
 - 가. 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 나. 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 3. 관상동맥 질환환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의
 - 가. 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 나. 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 다. 혈관재생술에 대한 위험성 감소
 - 라. 울혈성심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
 - 마. 협심증에 대한 위험성 감소
2. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가축형 및 비가축형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상응된 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
 3. 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자 (Fredrickson Type IV)의 식이요법 보조제
 4. 식이요법에 적절한 반응을 하지 않는 원발성 이차페타리리포프로테인혈증 (Fredrickson Type III)
 5. 동형접합 가축형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 이런 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

- **용법·용량**
- 아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가축형 및 비가축형) 및 복합형 (혼합형) 이상지질혈증 환자(Fredrickson Type IIa 및 IIb형)
 - 이 약의 권장 초회 용량은 1일1회 10 mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg (45% 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10 mg ~ 80 mg의 용량범위로 투여하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.
 - 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주안에 지질 수치 들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.
 - 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하여 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.
2. 소아환자 소아환자의 경우 1일 80mg에 해당하는 아토르바스타틴 용량에 대한 치료경험은 제한된다.

3. 동형접합 가축형 고콜레스테롤혈증 환자 이 약의 투여용량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.
4. 신부전환자 심질환환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.
5. 노인환자 70세 이상의 노인 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

- **사용상의 주의사항**
- 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 1) 이 약의 구성 성분에 과민한 환자
 - 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 트랜스아미나제치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
 - 3) 간질환 환자
 - 4) 임부, 수유부, 피임제를 사용하지 않는 가임여성

