

- (creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.
- 4) 에제미비브 단독투여군(n=69)1, 에제미비브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=675) 또는 에제미비브와 페노피brate트 병용투여군(n=65)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (>1/100, 1/10).
- 에제미비브 단독투여군 : 두통, 현훈, 설사
 - 에제미비브와 스타틴계 약물 병용투여 : 두통, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
 - 에제미비브와 페노피brate트 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, 크레아티닌포스포키나제치의 상승, 근육병증(혈중크레아티닌, 일반적인 주의할 참조), 간 아미노전아미노 수치의 상승, 고열, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 핵황반, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 근육통, 당뇨병
- 6) 국내 시판 후 조사결과
- 국내에서 재상사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명), 422건으로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다. 에제미비브와 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 설사구 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)으로 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기원별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신 : 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 근육통, 전신성 부종
 - 신경계 : 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
 - 소화기 : 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 메스꺼움, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 허혈성
 - 심혈관계 : 두근거림, 팔혈성 심부전, 심근허혈, 흉통
 - 호흡기 : 기침, 가래, 콧물
 - 근골격계 : 사지통, 관절통
 - 대사 및 영양 : 당뇨병, 저혈당증
 - 혈액계 : 빈혈, 비정상체
 - 피부 : 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
 - 감염 : 상기도 감염
 - 눈 : 결막 충혈
 - 비뇨기 : 신부전 (신장병)
 - 간담도계 : 간기능이상
 - 임상검사 : 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사 이상

4. 일반적 주의

- 1) 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경증 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약은 적절한 식이요법·화장제 및 콜레스테롤 제거를 포함하고 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.
- 이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 심장질환, 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) 이상인 경우에는 초관심분리도 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 금식 공복상태 하에서 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24 시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL 수치치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.
- 2) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증을 확인한 후에 투여를 고려한다.
- 3) 투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈당 · 혈당 등 허혈성 심질환의 위험 인자에 대한 경각 등도 고려한다.
- 4) 투여 중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 5) 근육병증/혈중크레아티닌
- (1) 근육병증/혈중크레아티닌에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자* 2, 다른 환자에서는 신중히 투여할 것임 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 크레아티닌포스포키나제 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서는 치료의 위험성은 유해성 발현에 따라야 하는 것보다야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.
- (2) 피타바스타틴은 투여량의 증가에 따라 혈중크레아티닌과 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4 일간격까지 총량할 경우 CK 상승, 미오글로빈뇨, 근육병증 및 발작성 등과 같은 혈중크레아티닌 증가에 주의해야 한다.
- (3) 면역과제성 과다성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역과제성 과다성 근육병증이 보고되었다. 면역과제성 과다성 근육병증은 근육 약화 및 혈중 CPK 이 증가기 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 증상 경감에 유의한 결을 동반하지 않는 과다성 근육병증을 보이며 면역약제 투여 시 증상 시가 개선된다.
- (4) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제의 투여가 동시에 다른 약물과 관련된 것일 수 있다. 보고된 근육의 임상적 증후나 CPK 지 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.
- 5) 에제미비브는 시판 후 근육병증 및 혈중크레아티닌 인과관계와 상관없이 보고되었다. 혈중크레아티닌 발현한 대부분의 환자는 에제미비브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제 스타틴계 약물을 복용하고 있었다. 에제미비브와 단독 또는 혈중크레아티닌 발현률의 상승을 증가시키고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 혈중크레아티닌 매우 드물게 보고되었다. 에제미비브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육경증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 안통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의에게 알리도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제미비브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아티닌포스포키나제치가 정상 상한치의 10 배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

6) 간 효소

- (1) 아미노전아미노수치가 상승할 수 있으므로 투여전 및 투여중 간기능 검사를 실시해야 한다. 간기능검사는 투여하기(일로부터 12 주 이내) 1 회 이상, 그 이후에는 정기적(6 개월째 1 회) 등으로 실시한다. 혈청 아미노전아미노수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 사용하게 자주 실시해야 한다.
- (2) 에제미비브를 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노전아미노수치의 지속적 상승상승 환자(LN)의 3 배 이상 발현율이 에제미비브(0.57%)와 위약군(0.3%)에 유사하게 관찰되었다. 에제미비브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 임상시험에서 대조 임상시험에서 아미노전아미노 수치의 지속적 상승상승상승(LN)의 3 배 이상(1) 에제미비브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 아미노전아미노 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 쓸개염증과도 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 효소를 치료를 계속하는 동안 기저치로 돌아왔다.
- 7) 간기능 폐질환 : 일부 스타틴계 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간기능 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 효소값이 비정상성 기침 및 일반적인 인간의 약화피로, 체중감소 및 발열이 포함될 수 있다. 환자가 간기능 폐질환으로 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
- 8) 당뇨 : 스타틴계 약물이 항후 당뇨병이 발현한 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈당상 위험성 감소효과와 이러한 위험성을 상하하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없다.
- 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압) 혹은 진단치에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

5. 상호작용

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

다른 약물들과 피타바스타틴/에제미비브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 피타바스타틴과 에제미비브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 피타바스타틴

- 피타바스타틴은 CYP450 에 의해 거의 대사되지 않는다(CYP2C3 에 의해 약간 대사된다.).
- 1) 사이클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중 농도가 상승(AMC 6.6 배, AUC 4.6 배)하여 고 간기능 손상기혈증을 수반하는 혈중크레아티닌 상승을 동반한 이상반응이 발현하기 쉬운 것으로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.
- 2) 신기능에 관한 임상검사에서 이상이 있는 환자에서는 피타바스타트제 약물에 피타바스타트제 등과 병용투여시 급격한 신기능약화를 수반하는 혈중크레아티닌 증가가 쉬우므로 병용투여는 피하는 것이 바람직하다. 치료상 주의사항과 관련하여 병용투여를 용경지 지각증상(근통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지해야 한다.
- 3) 피타바스타트제 약물에, 겐미피로실, 제비피라비드트 등과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능약화를 수반하는 혈중크레아티닌 상승이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자가증상(근통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
- 4) 니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈중크레아티닌 증가가 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 지각증상(근통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
- 5) 콜레스테라린과 병용에 의해 피타바스타틴의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하될 가능성이 있기 때문에 콜레스테라린의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.
- 6) 에크스라라미딘과 병용투여시 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈중크레아티닌이 나타날 수 있다.
- 자가 증상(근통, 무력감) 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 보인 경우 즉시 투여를 중지하여야 한다.
- 7) 리페스타틴 병용시 피타바스타틴의 Cmax 가 2.0 배, AUC 가 1.3 배 상승한다는 보고가 있다.
- 8) 피타바스타틴과 푸사틴산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 스타틴과 푸사틴산 병용했을 때, 위약군 환자들을 포함하여 근관 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 피타바스타틴과 푸사틴산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 피타바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

○ 에제미비브

- 1) 콜레스테라린 : 에제미비브와 콜레스테라린 병용투여 시 총 에제미비브의 평균 AUC 가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라린과 에제미비브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병행작용이 감소할 수 있다.
- 2) 피타바스타트제 약물 : 임상시험에서 에제미비브와 페노피brate트제의 병용투여에 대한 안전성, 유효성을 평가하였다. 에제미비브와 다른 피바스타트제 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피타바스타트제 약물은 많으므로 콜레스테롤 배설을 증가시켜 단백을 유발할 수 있다. 에제미비브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 단백배설을 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제미비브와 피타바스타트제 약물(페노피brate트제) 제와의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
- (1) 겐미피로실 : 약동학 시험에서 에제미비브와 겐미피로실 병용투여 후 총 에제미비브 농도가 약 1.7 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상상승은 아직 없다.
- (2) 페노피brate트 : 에제미비브와 페노피brate트를 병용 투여한 환자에서서 담석증이 의심된다. 담낭을 검사해야 하며 다른 지질하향 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제미비브와 페노피brate트제 병용투여 후 총 에제미비브 농도가 약 1.5 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- 3) HMG-CoA 환원효소 억제제 스타틴계 약물 : 에제미비브와 아토르바스타틴, 시바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제미비브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제미비브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스) 50mL/min)을 가진 신장기능 환자 8명에게 4주간 투여한 사이클로스포린(1 일 2 회 750~1500mg)과 에제미비브를 병용투여하였을 때 건강한 피험자 대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제미비브의 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 상승하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 =3.2mL/min/1.73 m²) 1 명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제미비브 노출량이 12 배 증가하였다. 12 명의 건강한 자환자를 대상으로 한 2 주 치료 시험에서, 한 일 동안 에제미비브 20mg 을 1 일 1 회 투여하고 1 일

째에 사이클로스포린 100mg 을 한회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC 는 사이클로스포린 100mg 을 단독으로 한회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소~51% 증가).

- 5) 항응고제 : 에제미비브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루디노는 병용투여 시, 프로트롬빈시(2[International Normalized Ratio, INR]을 적절히 모니터링해야 한다. 12 명 의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제미비브(1 일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용(bioavailability)과 프로트롬빈시(2)에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제미비브와 와파린 또는 플루디노은 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 대배아발에 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 종래적 위험을 고려한다.
 - 2) 수유증의 부위에는 투여하지 않는다.
- 에제미비브
 - 1) 에제미비브를 임부에 투여한 임상 자료는 없다.
 - 2) 간기능상의 컷트 및 토기를 대상으로 한 경구 배 - 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치자 효과와 관련되지 않았다. 에제미비브 1000mg/kg/day(총 에제미비브의 AUC0-24hr 에 근거하여)를 매일 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 10 배를 투여한 컷트에서 배생적인 태자 골격이상(누골 추가형성, 경추 중심부 골화 지연, 척추 4번 척추 발현 증가)가 관찰되었다. 에제미비브 1000mg/kg/day(총 에제미비브의 AUC0-24hr 에 근거하여)를 매일 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 150 배를 투여한 토기에서 누골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 컷트 및 토기에게 반복투여하였을 때 에제미비브는 태반을 통과하였다.

- 3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate트제는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제미비브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate트제의 제품설명서를 참조한다.
- 4) 간기능상의 컷트 및 토기를 대상으로 에제미비브와 HMG-CoA 환원효소 억제제 스타틴계 약물을 병용투여한 반복투여시험에서는 에제미비브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났다.
- 5) 동물실험(랫트)에서 에제미비브는 유증으로 분비되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제미비브에 대한 노출은 모체 혈액에서 관찰되는 것인 절반에 이르렀다. 에제미비브가 사람의 모유로 분비되지 여부 는 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 나타나지 않는 경우에는 등 주하여야 한다. (혈중크레아티닌이 나타나지 않다는 보고가 있다.)

9. 간장애 환자에 대한 투여

중증의 간장애 환자, 활동성 간질환 또는 간 아미노전아미노 수치와 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다*. 다음 환자에는 투여하지 말 것 *4. 일반적 주의 참조.

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애에 대한 병력은 혈중크레아티닌의 위험인자가 될 수 있다. 어떤 환자들에는 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 필요할 수 있다*(4. 일반적 주의 참조).

11. 과량투여시의 처리

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.

○ 에제미비브

- 1) 에제미비브를 과량투여한 것의 보고가 있었다. 대부분의 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대응요법 및 지지요법을 실시한다.
- 2) 임상시험에서 1 일 50mg 의 에제미비브를 15 명의 건강한 피험자에게 14 일까지 투여하였을 때 또는 1 일 40mg 의 에제미비브를 18 명의 원형성 이상지질혈증 환자에게 56 일까지 투여하였을 때 내약성은 양적으로 유의하지 않았다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보*

- (1) 피타바스타틴 4mg 및 에제미비브 10mg 병용투여와 이 약(피타바스타틴 4mg/에제미비브 10mg) 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70 명을 대상으로 실시한 제 1 상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에제미비브(100%)의 농도를 측정할 결과, 비교 평가 간격에서 평균적인 AUC 와 Cmax 의 1.2 배(범위 1.0~1.4)로 나타났다. 대상자는 피타바스타틴 2mg 및 에제미비브 10mg 병용투여(시험군), 피타바스타틴 4mg 및 에제미비브 10mg 병용투여(대조군), 피타바스타틴 4mg 단독투여(시험군), 피타바스타틴 4mg 단독투여(대조군)에 11:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였다.
- (2) 피타바스타틴 및 에제미비브 병용투여 시 안전성(피타바스타틴의 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 48 명을 대상으로 실시한 제 1 상 임상시험에서 피타바스타틴은 단독투여 및 병용투여(AUC0-12h 및 Cmax)ss 의 1.2 배(범위 1.0~1.4)로 나타났다. 대상자는 피타바스타틴 2mg 및 에제미비브 10mg 병용투여(시험군), 피타바스타틴 4mg 및 에제미비브 10mg 병용투여(시험군), 피타바스타틴 4mg 단독투여(대조군), 피타바스타틴 4mg 단독투여(대조군)에 11:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였다.

제1 유효성 평가에서는 피타바스타틴 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였으나(표 1 참조).

(표 1) 피타바스타틴 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

LDL-C 변화율(%)	피타바스타틴 4mg 단독투여 (N=65)	피타바스타틴 4mg 및 에제미비브 10mg 병용투여 (N=64)	피타바스타틴 4mg 단독투여 (N=64)	피타바스타틴 4mg 및 에제미비브 10mg 병용투여 (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

* 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank-sum test 결과

변화율 (L(Smean±SE)	-37.89±1.80	-49.06±1.83	-42.21±1.53	-56.64±1.52
군 간 변화율 차이 (L(S Mean Difference±SE) [95% 신뢰구간])	-	-11.77±2.46 (-16.04, -6.30)	-	-14.43±2.00 (-18.40, -10.46)
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, 총화요인)(MCPAT ATP II guideline 에 따른 그림), 시점 (각 방문, 투여군과 시점 간 교차작용 베이스라인 LDL-C)

8주 간의 치료기 완료 후 MCPAT ATP II guideline 9에 의한 분류에 따라 목표 LDL-C 수치에 도달하여 안정적으로 연장 연구의 약물을 투여가 가능한 것으로 확인된 대상자에 한해 12주 간의 연장연구를 실시하였다. 대상자 중 피타바스타틴 4mg 단독투여군은 피타바스타틴 4mg 병용투여군에 비해 상승하는 피타바스타틴 4mg 및 에제미비브 병용투여군으로 전환하였으 며, 기존 병용투여군으로 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 12개월간에서 백내장 징의 발현이 나타났다. 또한, 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

○ 에제미비브

- (1) 발암성 : 컷트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량(1500mg/kg/day, 500mg/kg/day) (총 에제미비브의 AUC0-24hr 에 근거하여)를 매일 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 약 20 배(태자 에제미비브를 경구투여한 104 주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량(500mg/kg/day)(총 에제미비브의 AUC0-24hr 에 근거하여)를 매일 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 150 배 이상(가장 에제미비브를 경구투여한 104 주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 컷트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계적으로 유의하게 증가하지 않았다.
- (2) 변이원성 : *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli* 에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대배아발생 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 시험 물질은 플라스미드 배양제도의 체외 유핵제이션 시험에서 대배아발생 유무와 관계없이 음배체 이상이 관찰되지 않았다.
- (3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 컷트를 대상으로 최대용량(1000mg/kg/day) 에제미비브의 AUC0-24hr 에 근거하여)를 매일 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 약 7 배(태자 에제미비브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

[저장방법] 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[사용방법] 외부포장 참조

[포장단위] 30정/병

* 본 약의 효능은 <KAMC>약물정보 및 품질관리(가)인증결과에서 생산하여 엄격한 품질 관리를 위한 제품이다. 만약 구입시 유효기간 또는 사용기한이 경과 되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품은 구입한 약품 판매업소에 한하여 구입자를 통하여 반품하여 주시기 바랍니다. ※ 약은 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. ※ 저장일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.com), 전화(080-498-8272)에서 확인하시기 바랍니다. ※ 약품 중 용어설명 및 기타 자세한 약품정보는 약품정보통합시스템(https://redug.mfds.go.kr/약품정보)을 참조하십시오. ※ 약품의 피험자 선정, 한국약물관련안전관리(1644-6223) · 작성일자 : 2023. 05. 23
--

[제조판매처]

Daewon 대원제약

본사 : 서울특별시 성동구 천호대로 386

분사 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단길 24

[제조지]

안국(약품주)

공정 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단길 40