

레파타® 주 프리필드 펜

(에볼로쿠맙)

[구성]

[완제의약품] 1 프리필드 펜 (1.0 mL) 중

주성분: 에볼로쿠맙 (별규) 140 mg

첨가제: 프롤린, 아세트산무수물, 폴리소르베이트 80, 수산화나트륨, 주사용수, 멸균주사침

[성상]

투명 내지 유백색, 무색 내지 미황색의 주사액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지가 일회용 자동주입기에 장착된 제품.

[효능·효과]

1) 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증

원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여:

- 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하 요법과 병용 투여.
- 스타틴 불내성 환자에서 이 약 단독 또는 다른 지질 저하 요법과 병용 투여.

2) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

만 12 세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질저하제(스타틴, 에제티미브, 지질분리반출법 등)와 병용 투여.

3) 죽상경화성 심혈관계 질환

확립된 죽상경화성 심혈관계 질환을 가진 성인 환자에서 다른 위험인자들의 교정에 대한 보조요법으로 LDL-C 수준을 저하시킴으로써 심혈관계 위험을 감소시키기 위해 최대 내약 용량의 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질저하 요법과 병용 투여

[용법·용량]

이 약의 투여를 시작하기 전에, 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증의 2 차 원인 (예, 신증후군, 갑상선기능저하증)은 제외되어야 한다.

용량

1) 성인 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증
이 약의 권장 용량은 2 주 1 회 140 mg 또는 월 1 회 420 mg 이다; 두 용량은 임상적으로 동등하다.

2) 만 12 세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
이 약의 권장 용량은 월 1 회 420 mg 이다.

3) 성인의 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환
이 약의 권장 용량은 2 주 1 회 140 mg 또는 월 1 회 420 mg 이다; 두 용량은 임상적으로 동등하다.

4) 신장애 환자
신장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

5) 간장애 환자
경증 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자에 대해서는 사용상의 주의사항 중 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'을 참조한다.

6) 고령자(만 65 세 이상)
만 65 세 이상의 고령자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

7) 소아
원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증에 대해 만 18 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 활용 가능한 자료는 없다.

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 대해 만 12 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 활용 가능한 자료는 없다.

이 약의 투여를 잊은 경우, 놓친 투여일에서 7 일 이내이면 즉시 해당 용량을 투여하도록 하고 그 후 환자에서 원래 정해진 스케줄을 따라 계속 투여할 수 있도록 한다.

놓친 투여일에서 7 일이 경과한 때에는,

- 2 주 1 회 투여 용량인 경우, 본래 예정된 다음 스케줄까지 기다리도록 한다.
- 월 1 회 투여 용량인 경우, 인지한 날 해당 용량을 투여하고 그날로부터 새로운 스케줄을 시작하도록 한다.

투여방법

이 약은 피하로 주사한다. 복부, 허벅지 또는 상완에 피하로 투여하며, 주사 부위는 번갈아 주사하고 피부가 무르거나, 멍들거나 또는 빨갛거나 딱딱한 부위에는 주사하지 않는다.

이 약은 정맥 또는 근육주사 하지 않는다.

140 mg 의 용량은 단일 프리필드 펜을 사용하여 투여되어야 한다. 420 mg 의 용량은 3 개의 프리필드 펜을 사용하여 30 분 이내에 연속하여 투여해야 한다.

이 약은 적절한 교육을 실시한 후에 환자가 자가 투여하도록 한다. 또한 이 약 투여에 대한 교육을 받은 자가 투여를 할 수 있다.

각 프리필드 펜은 1 회용이다.

투여 방법에 대해, 제품 포장에 동봉된 "사용 설명서"를 참고한다.

[사용상 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

간장애 환자

중등도의 간장애 환자에서 이 약의 총 노출 감소가 관찰되어 LDL-C 저하효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이러한 환자군에서는 면밀한 모니터링이 필요하다.

중증의 간장애 환자(Child-Pugh class C)에 대해 연구된 바 없다. 중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

건조 천연고무

유리 프리필드 펜의 주사침커버는 건조 천연 고무(라텍스 유도체)로 만들어져 중증 알러지 반응을 일으킬 수 있다.

나트륨 함량

이 약은 용량 별 1 mmol 나트륨(23 mg) 미만을 함유하고 있다. 즉, 이는 '나트륨-프리'에 해당된다.

3. 약물 이상반응

안전성 프로파일 요약

주요 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 비인두염 (7.4%), 상기도 호흡기 감염 (4.6%), 요통 (4.4%), 관절통 (3.9%), 인플루엔자 (3.2%) 및 주사부위 반응 (2.2%) 이다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자군의 안전성 프로파일은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자군에서 나타난 것과 일치하였다.

이상사례 목록표

주요 대조군 임상시험 및 자발보고에서 보고된 이상사례는 시스템 기관계 및 빈도에 따라 표 1 에 나타내었다; 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$) 및 매우 드물게 ($< 1/10,000$).

표 1. 이상사례

MedDRA 시스템 기관계(SOC)	이상사례	빈도
감염	인플루엔자	흔하게
	비인두염	흔하게
	상기도 감염	흔하게
면역계 장애	과민증	흔하게
	발진	흔하게
	두드러기	흔하지 않음
위장관계 장애	오심	흔하게
피부 및 피하조직 장애	혈관부종	드물게
근골격계 및 결합조직 장애	등통증	흔하게
	관절통	흔하게
	근육통	흔하게
일반적 장애 및 투여부위 이상	주사 부위 반응	흔하게
	독감 유사증상	흔하지 않음

선별된 이상사례의 설명

주사 부위 반응

가장 흔한 주사 부위 반응은 주사 부위 멍, 홍반, 출혈, 주사 부위 통증 및 부종이었다.

면역원성

임상시험에서 이 약을 최소 1 회 용량을 투여 받은 환자의 0.3% (17,992 명의 환자 중 48 명)에서 결합 항체 형성에 양성을 보였다(이 중 4 명은 일시적인 항체를 가짐). 결합 항체에 대해 양성을 보인 환자는 이후 중화항체에 대해 평가되었으며, 중화항체에 대해 양성인 환자는 없었다. 항-에볼로쿠맙 결합 항체의 존재는 이 약의 약동학 양상, 임상반응 또는 안전성에 영향을 주지 않았다.

4. 일반적 주의

이 약이 운전 및 기계 사용에 미치는 영향은 없거나 무시할 만한 수준이다.

5. 상호작용

약물 간 상호작용 연구는 실시되지 않았다.

이 약과 스타틴 간 약동학 상호작용이 이 약의 주요 임상시험에서 평가되었다. 스타틴 병용 투여 환자에서 이 약의 청소율이 약 20% 증가하는 것으로 관찰되었다. 이러한 청소율의

증가는 스타틴의 전단백질 전환효소 서브틸리신/케신 9형 (PCSK9) 농도증가효과에 따른 것이며, 이는 지질에 대한 이 약의 약력학적 효과에는 영향을 주지 않았다. 이 약과 병용투여 시 스타틴 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약과 에제티미브 및 스타틴 이외의 다른 지질저하제 사이에 약동학 및 약력학 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

임부

임신 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없거나 제한적이다.

동물 생식독성 연구는 임신과 신생아 발생에 대한 직간접적 효과를 나타내지 않았다.

환자의 임상적 상태가 이 약의 투여를 요구하는 경우가 아니면 이 약을 임신기간 동안 투여하지 않는다.

수유부

이 약이 모유로 이행되는지 알려지지 않았다.

수유중인 신생아/유아에 미치는 위험을 배제할 수 없다.

이 약 치료의 유익성 및 수유의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약 치료 중단 여부를 결정해야 한다.

수태능

이 약이 인간의 생식에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 연구에서는 월 1 회 이 약 420 mg 을 투여 받은 환자보다 높은 노출의 농도 시간 곡선 하 면적 (AUC)에서 수태능에 대한 어떠한 영향도 나타내지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 만 12 세 이상~만 18 세 미만의 14 명의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자가 임상시험에 포함되었다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 성인 환자와 소아 환자 사이에 안전성 차이는 관찰되지 않았다.

원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 이상지질혈증 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 이중 눈가림 임상시험에서 총 18,546 명의 환자 중 만 65 세 이상이 7,656 (41.3%), 만 75 세 이상이 1,500 (8.1%)이었다. 이 연령대의 환자군과 이보다 젊은 연령대의 환자군 사이에 안전성 또는 유효성의 전반적 차이는 관찰되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

월 1회 이 약 420 mg을 투여 받는 환자의 최대 300배 높은 용량 노출로 실시한 동물 연구에서 관찰된 이상사례는 없었다.

이 약의 과량투여에 대한 특별한 처치는 없다. 과량 투여의 경우 환자는 증상에 대한 처치를 하고, 필요 시 지지요법을 실시한다.

10. 적용상의 주의

이 약의 투여를 위해서, 제품설명서의 '프리필드 펜 사용설명서'를 참고한다.

이 약은 적절한 교육 후에 환자가 자가 투여하도록 한다. 또한 이 약 투여에 대한 교육을 받은 자가 투여를 할 수 있다.

각 프리필드 펜은 1회용이다.

투여 전에 용액을 검사해야 한다. 입자를 포함하거나 혼탁 또는 변색되었다면 용액을 주사하지 않는다.

호환성 연구가 없으므로 이 약을 다른 제제와 혼합해서는 안 된다.

주사 부위가 불편하지 않도록, 주사 전에 이 약을 실온(최대 25°C)에 둔다. 전체 용량을 한 번에 주사한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장 보관하며(2°C – 8°C), 얼려서는 안된다.

차광을 위해 이 약을 원래의 포장에 보관하도록 한다.

이 약을 냉장고에서 꺼내면 원래의 약물 포장 상자 그대로 실온(최대 25°C)에 보관하며 30일 이내에 사용해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전

에볼로쿠맵은 PCSK9와 특이적으로 결합하여 순환하는 PCSK9가 간세포 표면의 저밀도 지단백 수용체 (LDLR)에 결합하는 것을 억제함으로써 PCSK9로 인한 LDLR 분해를 방지한다. 간 LDLR 수치가 증가함으로써 혈청 LDL-콜레스테롤 (LDL-C) 수치는 감소하게 된다.

약력학적 효과

임상시험에서, 이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 이상지질혈증 환자에서 비결합 PCSK9, LDL-C, 총 콜레스테롤(TC), 아포지단백B(ApoB), 비고밀도 지단백 콜레스테롤(non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, 초저밀도지단백 콜레스테롤(VLDL-C), TG 및 지단백(a)(Lp(a))을 감소시켰고 HDL-C 및 ApoA1을 증가시켰다. 또한, 급성 관상동맥 증후군 (ACS)의 급성 단계 환자에게도 LDL-C 감소를 나타내었다.

이 약 140 mg 또는 420 mg의 단회 피하 투여는 4시간 까지 순환하는 비결합 PCSK9의 최대 억제를 보이고 이후 각 14일 및 21일 반응에서 평균 최저점에 도달하는 LDL-C의 감소를 나타내었다. 비결합 PCSK9 및 혈청 지단백의 변화는 이 약 투여 중단 시 가역적이었다. 이 약 휴약기 동안 베이스라인을 초과하는 비결합 PCSK9 또는 LDL-C 는 관찰되지 않았고, 이는 투여기 동안 PCSK9 및 LDL-C의 생성을 증가시키는 보상 기전이 발생하지 않음을 시사한다.

2주 1회 140 mg 및 월 1회 420 mg의 피하투여 요법은 평균 LDL-C 저하 (10주째 및 12주째의 평균)에서 동등하였으며, 위약 투여군과 비교하여 베이스라인 대비 -72 ~ -57%의 결과를 보였다. 이 약의 단독요법 또는 다른 지질 저하제와의 병용요법 시 유사한 LDL-C의 감소를 나타내었다.

2) 약동학적 정보

흡수 및 분포

건강한 성인에게 이 약 140 mg 또는 420 mg 을 단회 피하 투여한 후 3 ~ 4일 내에 최대 혈청 농도 중간값에 도달하였다. 140 mg 단회 피하 투여 시 평균 C_{max} (SD)는 13.0 (10.4) $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 평균 AUC_{last} (SD)는 96.5 (78.7) $\text{day}\cdot\mu\text{g/mL}$ 이었다. 420 mg 단회 피하 투여 시 평균 C_{max} (SD)는 46.0 (17.2) $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 평균 AUC_{last} (SD)는 842 (333) $\text{day}\cdot\mu\text{g/mL}$ 이었다. 3회의 피하 용량 140 mg은 단회 피하 용량 420 mg과 생물학적으로 동등하였다. 약동학 모델에서 피하 투여 후 절대 생체이용률은 72%로 측정되었다.

이 약 420 mg의 단회 정맥 투여 후 정상상태에서의 평균(SD) 분포용적은 3.3 (0.5) L로 추정되며 이는 이 약이 제한된 조직 분포를 보임을 나타낸다.

생체 내 변환

이 약은 천연 면역글로불린으로써 아미노산 및 탄수화물로만 구성되며, 간 대사 메커니즘을 통하여 배설되는 것 같진 않다. 대사 및 배설은 작은 펩타이드 및 개개의 아미노산으로 분해되는 면역글로불린 제거 경로를 따를 것으로 예상된다.

배설

이 약의 유효 반감기는 11 ~ 17일로 추정한다.

고용량 스타틴을 받는 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에서 이 약의 전신 노출은 저~중용량 스타틴을 투여한 시험대상자보다 약간 낮았다 (AUC_{last} 0.74 [90% CI 0.29; 1.9]). 청소율이 약 20% 증가하는 것은 PCSK9의 농도를 증가시키는 스타틴의 작용에 의한 것이며, 이는 지질에 대한 이 약의 약력학적 효과에 부정적인 영향을 미치지 않았다. 집단 약물동태 분석은 스타틴을 병용 투여한 고콜레스테롤혈증 환자 (비-가족성 고콜레스테롤혈증 또는 가족성 고콜레스테롤혈증)에서 이 약 혈청 농도에 유의한 차이가 없음을 보였다.

선형/비-선형

420 mg을 정맥 내 단회 투여 후, 전신 청소율의 평균(SD)은 12 (2) mL/시간으로 추정되었다. 12주에 걸쳐 피하로 반복 투여한 임상시험에서, 140 mg 이상의 용량 투여 요법으로 노출량의 비례 증가가 관찰되었다. 2주 1회 140 mg 투여 (C_{min} (SD) 7.21 (6.6)) 또는 월 1회 420 mg 투여 (C_{min} (SD) 11.2 (10.8)) 후, 혈청 최저 농도에서 약 2~3배 축적이 관찰되었고, 혈청 최저 농도는 투여 12주까지 정상 상태에 도달하였다.

124주 동안 혈청 농도에서 시간에 따른 변화는 관찰되지 않았다.

신장애

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

경증 내지 중등증 신장애 환자에서 비-신장애환자와 비교하여 약동학적 차이가 없으므로 용량을 조절할 필요가 없다.

정상 신기능(추정 사구체 여과율 [eGFR] ≥ 90 mL/min/1.73 m², n = 6), 중증 신장애(eGFR 15 ~ 29 mL/min/1.73 m², n = 6) 또는 투석을 받는 말기 신질환(ESRD, n = 6)을 가진 18명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 140 mg 단회 피하 투여 후 중증 신장애 및 투석을 받는 신질환 환자에서 이 약의 노출은 감소하였다. 이 약의 약력학 및 안전성은 정상 신기능을 가진 환자와 유사하였다. 따라서 중증 신장애 또는 투석을 받는 말기 신질환 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

간장애

경증의 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약 140 mg 단회 피하 투여 용량은 경증의 간장애 환자 8명, 중등증의 간장애 환자 8명 및 건강한 시험대상자

8명에서 연구되었다. 이 약에 대한 노출은 건강한 시험대상자와 비교하여 약 40~50% 낮았다. 그러나, 베이스라인 PCSK9 수치 및 PCSK9 중화의 정도 및 시간 경과에 경증 또는 중등증 간장애 환자 및 건강한 시험대상자가 간에 유사하였다. 이는 결과적으로 유사한 시간 경과와 절대 LDL-C 저하의 정도를 가져왔다. 이 약은 중증의 간장애 (Child-Pugh class C) 환자에서 연구된 바 없다.

체중

체중은 이 약 최저 농도에 영향을 미치는 집단 PK 분석에서 중요한 공변량이지만, LDL-C 감소에 영향을 미치지 않는다. 2주 1회 140 mg의 반복 피하 투여 결과, 12주 최저 농도는 일반적인 81 kg 시험대상자에 비해 69 kg 환자에서 147% 더 높게, 93 kg의 환자에서 70% 더 낮게 나타났다. 이 약 420 mg 의 반복적 피하 월 투여량은 체중의 영향이 적었다.

기타 특수 인구집단

인구 약동학 분석은 연령, 인종 또는 성별에 따라 용량 조절이 필요하지 않음을 제시한다. 이 약의 약동학은 LDL-C 저하에 어떠한 주목할 만한 효과 없이 체중에 의해 영향을 받았다. 따라서, 체중에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

3) 임상시험 정보

가. 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증

원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증에서 임상적 효과

이 약 투여 후 빠르면 1주만에 약 55 ~ 75%의 LDL-C 감소에 도달하였고 이는 장기 투여 기간 동안 유지되었다. 2주 1회 140 mg 및 월 1회 420 mg을 투여한 후 최대 반응은 일반적으로 1 ~ 2주 내에 나타났다. 이 약은 모든 하위군에서 위약 및 에제티미브 대비 효과적이었고, 연령, 인종, 성별, 지역, 체질량 지수, 국가콜레스테롤 교육 프로그램 위험(NCEP risk), 현재 흡연 여부, 베이스라인 관상동맥 심장 질환 (CHD) 위험 요인, 조기 CHD의 가족력, 글루코오스 내성 (즉, 2형 당뇨병, 대사증후군, 또는 둘 모두 아님), 고혈압, 스타틴 용량 및 강도, 베이스라인 비결합 PCSK9, 베이스라인 LDL-C 및 베이스라인 TG와 같은 하위 군 간에 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다.

어느 한 용량으로 치료한 모든 일차 고지혈증 환자의 80 ~ 85%에서 이 약은 10주째 및 12주째 평균적으로 측정된 LDL-C 수준이 50% 이상 감소함을 입증하였다. 10주째 및 12주째 평균으로서 이 약의 두 가지 용량 중 하나로 투여한 환자의 최대 99% 가 2.6 mmol/L 미만의 LDL-C을 달성했고, 최대 95%가 1.8 mmol/L 미만의 LDL-C을 달성했다.

이 약과 스타틴의 병용, 다른 지질저하제 및 스타틴과의 병용 투여

LAPLACE-2 는 스타틴(로수바스타틴, 심바스타틴 또는 아토르바스타틴)과 이 약을 병용투여 하도록 무작위 배정된 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자 1,896 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 12 주 임상시험이다. 로수바스타틴

또는 심바스타틴을 병용 투여한 경우 위약군과 이 약 투여군을 비교하였고, 아토르바스타틴을 병용 투여한 경우 에제티미브 투여군 및 위약 투여군을 이 약 투여군과 비교하였다.

로수바스타틴과 심바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약에 비해 베이스라인 대비 LDL-C의 10 주째 및 12 주째의 평균치를 유의하게 감소시켰으며 아토르바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약과 에제티미브 투여군에 비해 LDL-C의 10 주째 및 12 주째의 평균치를 유의하게 감소시켰다($p < 0.001$). 로수바스타틴과 심바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약에 비해 베이스라인 대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG 및 Lp (a)의 10 주째 및 12 주째의 평균치를 유의하게 감소시켰으며 HDL-C 를 증가시켰다($p < 0.05$). 아토르바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약과 에제티미브 투여군에 비해 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 및 Lp(a) 를 유의하게 감소 시켰다($p < 0.001$) (표 2 및 3 참조).

RUTHERFORD-2 는 지질 저하 요법을 받고 있는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 329 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약-대조, 12 주 임상시험이다. 이 약은 위약과 비교하여 10 주째 및 12 주째의 평균으로서 베이스라인 대비 LDL-C 를 유의하게 감소시켰다 ($p < 0.001$). 이 약은 위약과 비교하여 10 주째 및 12 주째의 평균으로서 베이스라인 대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 VLDL-C, TG 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰으며, HDL-C 와 ApoA1 을 증가시켰다 ($p < 0.05$) (표 2 참조).

표 2. 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자에서 위약과 비교한 이 약의 치료 효과 - 10 주째 및 12 주째의 평균으로서 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(% , 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C ratio %	ApoB/ApoA1 ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴 병용투여)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-22 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-22 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

약어 : Q2W = 2 주 1 회, QM = 월 1 회, HMD = 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증; HeFH = 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증; ^a 위약과 비교 시 p 값 < 0.05. ^b 위약과 비교 시 p 값 < 0.001.

스타틴 불내성 환자

GAUSS-2는 스타틴에 불내성 또는 스타틴의 유효 용량에 불내성인 환자 307 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 에제티미브-대조, 12 주 임상시험이다. 이 약은 에제티미브와 비교하여 LDL-C를 유의하게 감소시켰다 (p < 0.001). 이 약은 에제티미브와 비교하여 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰다 (p < 0.001)(표 3 참조).

스타틴 병용 없이 이 약 단독 투여

MENDEL-2는 614 명의 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 및 에제티미브-대조, 12 주 임상시험이다. 이 약은 위약 및 에제티미브와 비교하여 10주째 및 12주째의 평균치로서 베이스라인 대비 LDL-C를 유의하게 감소시켰다 (p < 0.001). 이 약은 위약 및 에제티미브와 비교하여 10주째 및 12주째의 평균치로서 베이스라인 대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰다 (p < 0.001). (표 3 참조).

표3. 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자에서의 에제티미브와 비교한 이 약의 치료 효과 - 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 평균 백분율 변화 (% , 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C ratio %	ApoB/ApoA1 ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (아토르바스타틴 병용군)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (스타틴 불내성)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (스타틴 병용 없이 이 약 단독 투여)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

약어 : Q2W = 2 주 1 회, QM = 월 1 회, HMD = 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합성 이상지질혈증, ^a에제티미브와 비교 시 p 값 < 0.05, ^b에제티미브와 비교 시 p 값 < 0.001, ^c에제티미브와 비교 시 명목 p 값 < 0.001.

원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증에서의 장기 유효성

DESCARTES는 식이 요법 단독, 아토르바스타틴 또는 아토르바스타틴과 에제티미브의 병용 요법을 투여 받은 고지혈증 환자 901 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약-대조, 52 주 임상시험이다. 이 약 월 1회 420 mg은 52 주에 베이스라인 대비 LDL-C를 위약보다 유의하게 감소시켰다 (p < 0.001). 치료 효과는 12 주에서 52 주까지의 LDL-C 감소로 입증된 바와 같이 1 년 이상 지속되었다. 위약과 비교하여 52주에 베이스라인 대비 LDL-C의 감소는 LDL-C 및 심혈관계 위험에 최적화된 지질 저하 요법들에서 일관되게 나타났다.

이 약은 위약과 비교하여 52주에 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰고 HDL-C 및 ApoA1을 증가시켰다 (p < 0.001) (표 4 참조).

표4. 원발성 고콜레스테롤혈증과 혼합형 이상지질혈증 환자에서 위약과 비교한 이 약의 치료 효과 - 52주까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화 (% , 95% CI)

임상시험	투여요 법	LDL-C (%)	Non- HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL- C (%)	HDL- C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	TC/ HDL-C ratio %	ApoB/ ApoA1 ratio %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

주 : QM = 월 1 회, ^a위약과 비교 시 명목 p 값 < 0.001, ^b위약과 비교 시 p 값 < 0.001.

OSLER와 OSLER-2는 '모'시험에서 치료를 완료한 환자에서 이 약의 장기 안전성과 유효성을 평가한 두 건의 무작위 배정, 대조, 공개라벨 연장 임상시험이다. 각 연장 임상시험에서 환자는 임상시험의 첫 해 동안 이 약+ 표준 치료(에볼로쿠맙군) 또는 단일 표준 치료(대조군)에 2:1의 비율로 무작위 배정되었다. 첫해가 끝날 때 (OSLER 52 주 및 OSLER-2 48 주), 모든 환자는 4년 (OSLER) 또는 2년 (OSLER-2) 동안 이 약을 공개라벨로 투여 받는 이 약 투여기에 등록되었다.

총 1,324 명의 환자가 OSLER에 등록되었다. 이 약 월 1회 420 mg은 대조군과 비교하여 12주와 52 주째에 LDL-C를 베이스라인 대비 유의하게 감소시켰다 (nominal p < 0.001). 치료 효과는 모시험의 12 주부터 공개라벨 연장 시험의 260 주까지 LDL-C 감소로 입증된 바와 같이 272 주 동안 유지되었다. 총 3,681 명의 환자가 OSLER-2에 등록되었다. 이 약은 대조군과 비교하여 12주 및 48주에 LDL-C를 베이스라인 대비 유의하게 감소시켰다(nominal p < 0.001). 공개라벨 연장 임상시험에서 12 주부터 104 주까지 LDL-C의 감소가 입증된 바와 같이 치료 효과가 유지되었다. 이 약은 대조군과 비교하여 OSLER 임상시험에서 베이스라인부터 52 주까지 그리고, OSLER-2 임상시험에서 베이스라인부터 48주까지 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰으며, HDL-C와 ApoA1을 증가시켰다(nominal p < 0.001). LDL-C와 다른 지질 매개 변수는 OSLER 또는 OSLER-2의 시작 시점에 이 약 중단 후 12 주 이내에 반등의 증거 없이 베이스라인으로 회복하였다.

TAUSSIG는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함한 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(FH) 환자에서 다른 지질 저하 요법의 보조제로서 이 약의 장기 안전성과 유효성을 평가한 다기관, 공개라벨, 5년 연장 임상시험이다. 총 194 명의 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(non-HoFH) 환자와 106 명의 동형접합 고콜레스테롤혈증 환자가 TAUSSIG 임상시험에 등록되었다. 이 임상시험에서 등록 시 2 주 420 mg 으로 시작한 지질분리반출법을 받는 환자를 제외한 모든 환자는 처음에 이 약 월 1회 420 mg을 투여 받았다. 비-분리반출법 환자의 투여 빈도는 LDL-C 반응과 PCSK9 수치에 근거하여 2주에 1회 420 mg까지 증량할 수 있다. 이 약의 장기 사용은 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(non-

HoFH) 환자에서 LDL-C의 감소로 보여진 바와 같이 지속적인 치료 효과가 입증되었다 (표 5 참조).

기타 지질 매개 변수 (TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C 및 ApoB/ApoA1)의 변화는 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(non-HoFH) 환자에서 장기 약물 투여의 지속적인 효과를 입증하였다.

표 5. 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(non-HoFH) 환자에서 LDL-C에 대한 이 약의 효과 – OLE 216주까지 베이스라인 대비 평균값 백분율 변화 (및 관련 95% CI)

환자 인구집단 (N)	OLE Week 12 (n = 191)	OLE Week 24 (n = 191)	OLE Week 36 (n = 187)	OLE Week 48 (n = 187)	OLE Week 96 (n = 180)	OLE Week 144 (n = 180)	OLE Week 192 (n = 147)	OLE Week 216 (n = 96)
중증 FH (non-HoFH) (N = 194)	-54.9 (-57.4, -52.4)	-54.1 (-57.0, -51.3)	-54.7 (-57.4, -52.0)	-56.9 (-59.7, -54.1)	-53.3 (-56.9, -49.7)	-53.5 (-56.7, -50.2)	-48.3 (-52.9, -43.7)	-47.2 (-52.8, -41.5)

주: OLE = 공개라벨 연장, N (n) = 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증(non-HoFH) 최종 분석 세트의 특정 예정 방문(n)에서 평가 가능한 환자 수(N) 및 관찰된 LDL-C 수치를 가진 환자 수.

지속적으로 매우 낮은 수준의 LDL-C (즉, 0.65 mmol/L 미만 [25 mg/dL 미만])에 대한 장기 안전성은 확인되지 않았다. LDL-C 수치가 0.65 mmol/L 미만인 환자와 LDL-C가 높은 환자의 안전성 프로파일 사이에 임상적으로 유의한 차이가 없음을 입증하는 활용 가능한 자료가 있다.

나. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 치료

TESLA는 만 12 ~ 65 세의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 49 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약-대조 12 주 임상시험이다. 다른 지질 저하제 (예: 스타틴, 담즙산 결합수지)의 보조제로서 이 약 월 1 회 420 mg은 위약과 비교하여 12 주에 LDL-C와 ApoB를 유의하게 감소시켰다 ($p < 0.001$) (표 6 참조). 기타 지질 매개 변수 (TC, 비-HDL-C, TC/HDL-C 및 ApoB/ApoA1)의 변화는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 이 약 투여의 치료 효과를 입증하였다.

표 6. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 위약과 비교한 이 약의 치료 효과 – 12주까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(% , 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C ratio %	ApoB/ApoA1 ratio %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, 16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

주: HoFH = 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증; QM = 월 1회; ^a위약과 비교 시 nominal p 값 < 0.001; ^b 위약과 비교 시 p 값 < 0.001.

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에서의 장기 유효성

TAUSSIG 임상시험에서, 이 약의 장기 사용은 분리반출법을 받지 않는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 약 20% ~ 30% 의 LDL-C 감소가 입증되었으며, 분리반출법을 받는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 약 10% ~ 30%의 LDL-C 감소가 입증되었다 (표 7 참조). 기타 지질 매개 변수 (TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C 및 ApoB/ApoA1)의 변화는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 이 약의 장기 투여의 지속적인 효과를 입증하였다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 청소년 환자 (만 12 세 이상 만 18 세 미만) 14 명에서의 LDL-C 감소 및 기타 지질 매개 변수의 변화는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 전체 인구집단과 유사하다.

표 7. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 LDL-C 에 대한 이 약의 효과 – OLE 216 주까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(및 관련 95% CI)

환자 인구집단 (N)	OLE Week 12	OLE Week 24	OLE Week 36	OLE Week 48	OLE Week 96	OLE Week 144	OLE Week 192	OLE Week 216
HoFH (N = 106)	-21.2 (-26.0, -16.3) (n = 104)	-21.4 (-27.8, -15.0) (n = 99)	-27.0 (-32.1, -21.9) (n = 94)	-24.8 (-31.4, -18.3) (n = 93)	-25.0 (-31.2, -18.8) (n = 82)	-27.7 (-34.9, -20.5) (n = 79)	-27.4 (-36.9, -17.8) (n = 74)	-24.0 (-34.0, -14.0) (n = 68)
비-분리반출법 (N = 72)	-22.7 (-28.1, -17.2) (n = 70)	-25.8 (-33.1, -18.5) (n = 69)	-30.5 (-36.4, -24.7) (n = 65)	-27.6 (-35.8, -19.4) (n = 64)	-23.5 (-31.0, -16.0) (n = 62)	-27.1 (-35.9, -18.3) (n = 60)	-30.1 (-37.9, -22.2) (n = 55)	-23.4 (-32.5, -14.2) (n = 50)
분리반출법 (N = 34)	-18.1 (-28.1, -8.1) (n = 34)	-11.2 (-24.0, 1.7) (n = 30)	-19.1 (-28.9, -9.3) (n = 29)	-18.7 (-29.5, -7.9) (n = 29)	-29.7 (-40.6, -18.8) (n = 20)	-29.6 (-42.1, -17.1) (n = 19)	-19.6 (-51.2, 12.1) (n = 19)	-25.9 (-56.4, 4.6) (n = 18)

주: OLE = 공개라벨 연장. N (n) = HoFH 최종 분석 세트의 특정 예정 방문 (n)에서 평가 가능한 환자 수(N) 및 관찰된 LDL-C 수치를 갖는 환자 수.

다. 죽상경화성 심혈관계질환

죽상경화성 질병 부담에 대한 효과

혈관 내 초음파 (IVUS)로 측정된, 이 약 월 1회 420 mg 투여의 죽상동맥경화성 질병 부담에 대한 효과는 안정된 최적의 스타틴 요법을 받는 관상동맥 질환 환자 968명에서 78주 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조군 시험에서 평가되었다. 이 약은 위약 대조군과 비교하여 죽상종 용적 비율 (PAV; 1.01% [95% CI 0.64, 1.38], $p < 0.0001$) 및 총 죽상종 용적 (TAV; 4.89 mm³ [95% CI 2.53, 7.25], $p < 0.0001$)을 감소시켰다. PAV으로 측정된 죽상경화증의 퇴행은 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자의 각각 64.3% (95% CI 59.6, 68.7) 및 47.3% (95% CI 42.6, 52.0)에서 관찰되었다. TAV 으로 측정 시 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자 중 61.5% (95% CI 56.7, 66.0) 및 48.9% (95% CI 44.2, 53.7) 에서 각각 관찰되었다. 퇴행을 입증하는 환자의 비율은 위약 투여군에 비해 현저하게 높았다. 이 시험에서 죽상경화성 질환의 퇴행 및 심혈관계 질환 사이의 상관관계는 밝히지 않았다.

확립된 죽상경화성 심혈관 질환 성인 환자에서 심혈관계 위험의 감소

이 약의 임상시험 (FOURIER)은 40 ~ 86 세 (평균 연령 62.5 세)의 확립된 죽상경화성 심혈관 질환을 가진 27,564 명의 시험대상자를 대상으로 하는 무작위 배정, 이벤트 구동형 (event-driven), 이중 눈가림 임상시험이다; 81%는 이전에 심근경색을 경험하였고, 19%는 이전에 뇌졸중을 경험하였고, 13%는 말초 동맥 질환이 있었다. 99% 이상의 환자가 중등 내지 고강도의 스타틴 및 항 혈소판제, 베타 차단제, 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제와 같은 적어도 하나의 다른 심혈관계 약물을 투여하였다; 베이스라인 LDL-C 의 중앙값(Q1, Q3) 은 2.4 mmol/L (2.1, 2.8)이었다. 이벤트 지표에 더해, 모든 환자가 최소 1 개의 주요 심혈관계 위험 인자 또는 2 개의 경미한 심혈관계 위험 인자를 가지고 있어, 절대 CV 위험도 측면에서도투여 그룹간에 균형을 이루었다; 80%는 고혈압, 36%는 당뇨 환자였고, 28%는 매일 흡연하는 사람이었다. 환자는 이 약(2 주 1 회 140 mg 또는 월 1 회 420 mg) 또는 위약에 1:1 로 무작위 배정되었다; 평균 추적 관찰 기간은 26 개월이었다.

임상시험 전반에 걸쳐 LDL-C 의 실질적인 감소가 관찰되었으며, 각 평가 시 LDL-C 범위 중앙값은 0.8 ~ 0.9 mmol/L 이었다. 환자의 25%는 0.5 mmol/L 미만의 LDL-C 농도에 도달하였다. 매우 낮은 수치의 LDL-C 도달에도 불구하고 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았다; 새로운 당뇨병 및 인지 관련 사건의 빈도는 LDL-C 수치가 0.65 mmol/L 미만인 환자와 LDL-C 수치가 높은 환자에서 유사하였다.

이 약은 최초 심혈관계 질환으로 인한 사망까지의 시간, 심근경색, 뇌졸중, 관상동맥 재관류술 또는 불안정 협심증으로 인한 입원으로 정의되는 심혈관계 질환의 위험을 유의하게 감소시켰다 (표 8 참조); 일차 및 주요 이차 복합 평가변수에 대한 카플란-마이어 (Kaplan-Meier) 곡선은 약 5 개월에서 분리되었으며 절대 위험 감소의 규모는 시간이 지남에 따라 꾸준히 증가하였다 (그림 1. MACE 3 년 Kaplan-Meier 곡선 참조). 객관적인 MACE 복합 상대 위험도는 20%까지 감소하였다. 베이스라인 이후 하위그룹의 탐색적 랜드마크 분석에서 1 차년도 이후의 일차 및 이차 종합 평가변수에 대한 이 약의 상대 위험 감소는 치료 첫 해에 관찰된 것보다 컸다. 치료 효과는 모든 하위 그룹 (연령, 질병 유형, 베이스라인 LDL-C, 베이스라인 스타틴 강도, 에제티미브 사용 및 당뇨병 포함)에서 일관성이 있었으며 심근 경색,

뇌졸중 및 관상동맥 재관류술의 위험 감소가 원인이었다; 전반적인 심혈관계 사망률에는 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 임상시험은 이러한 차이를 감지하도록 설계되지 않았다.

표 8. 이 약의 주요 심혈관계 질환에 대한 효과

	위약 (N = 13,780) n (%)	이 약 (N = 13,784) n (%)	위험 비율^a (95% CI)	p-값^b
MACE+ (MACE 관상동맥 재관류술, 또는 불안정 협심증으로 인한 입원의 복합)	1,563 (11.34)	1,344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	< 0.0001
MACE (심혈관계 사망, 심근경색, 또는 뇌졸중의 복합)	1,013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	< 0.0001
심혈관계 사망	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	0.62
모든 원인의 사망	426 (3.09)	444 (3.22)	1.04 (0.91, 1.19)	0.54
심근경색 (치명적/비치명적)	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	< 0.0001 ^c
뇌졸중 (치명적/비치명적) ^d	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0101 ^c
관상동맥 재관류술	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	< 0.0001 ^c
불안정 협심증으로 인한 입원 ^e	239 (1.7)	236 (1.7)	0.99 (0.82, 1.18)	0.89

^a 대화형 음성응답 시스템(IVRS)을 통해 수집된 무작위 층화 요인에 의해 계층화된 Cox 모델 기반.

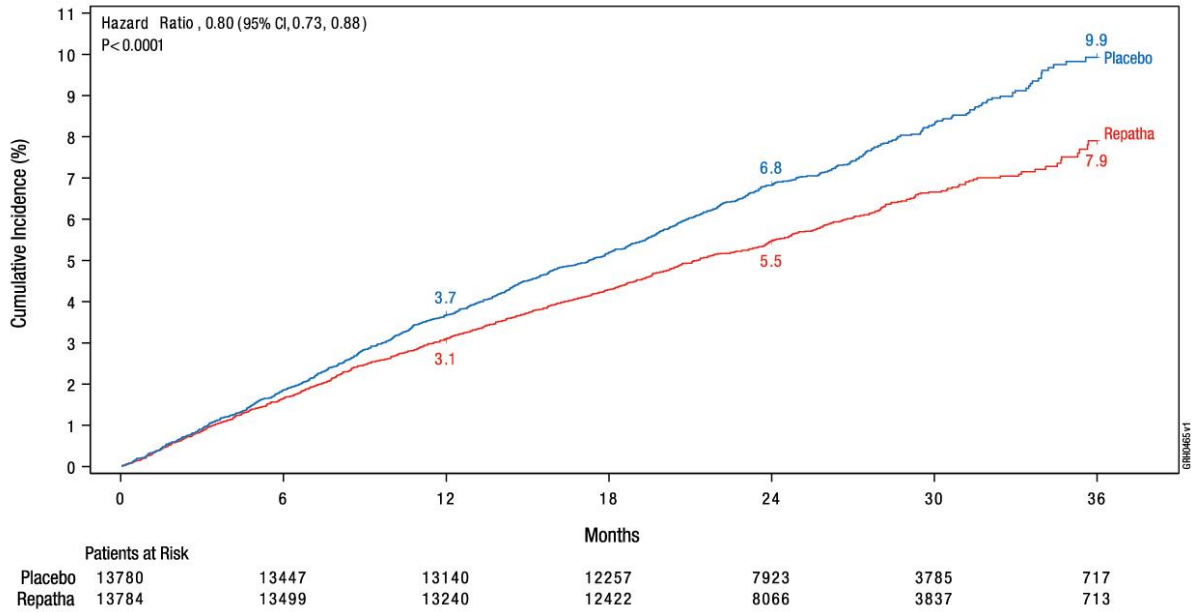
^b IVRS를 통해 수집된 무작위 층화 요인에 의해 계층화된 2-sided log-rank test.

^c 명목 유의성.

^d 뇌졸중에 대한 치료효과는 허혈성 뇌졸중의 위험 감소에 의해 주도되었음; 출혈성 또는 상세불명의 뇌졸중에는 영향을 미치지 않았음.

^e 불안정 협심증으로 인한 입원까지의 시간 평가는 사후 시행됨.

그림 1. MACE 사례 (심혈관계 사망, 심근경색 또는 뇌졸중의 복합)까지의 시간; 3년 카플란-마이어 (Kaplan-Meier)



4) 비임상 정보

햄스터에서 이 약 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량으로 투여했을 때 발암성을 나타내지 않았다. 이 약의 돌연변이 가능성은 평가되지 않았다.

햄스터 및 사이노물거스 원숭이에서 이 약 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량으로 노출시켰을 때 수컷 또는 암컷 생식능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

사이노물거스 원숭이에서 이 약을 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량을 투여 시 배태아 또는 출생 후 발달 (최대 생후 6개월)에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

이 약 투여 3개월 후 키홀 림펫 헤모시아닌 (KLH)으로 면역시킨 사이노물거스 원숭이에서 T-세포 의존 항체 반응이 감소한 것 외에, 이 약을 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량을 투여 했을 때, 햄스터 (최대 3개월) 및 사이노물거스 원숭이 (최대 6개월)에서 부작용은 관찰되지 않았다. 이 시험에서 관찰된 혈청 LDL-C 및 총콜레스테롤의 감소는 약리학적 효과이고 투여 중단 시 회복되었다.

사이노물거스 원숭이에서 로수바스타틴과 이 약의 3개월간 병용 투여 시, 환자에게 이 약 월 1회 420 mg 투여한 것 보다 훨씬 높은 노출에서도 이상사례는 관찰되지 않았다. 혈청 LDL-C와 총 콜레스테롤의 감소는 이전에 이 약 단독 투여 후 관찰된 것보다 더 컸고 투여 중단 시 회복되었다.

[저장방법]

밀봉용기, 차광, 냉장 (2°C – 8°C) 보관

[포장단위]

1 개 × 프리필드 펜 (140 mg/1 mL) / 포장단위

[사용(유효)기간]

외부포장자재 참고 (년/월/일)

[제조사]

- 1) **제조의뢰자** **Amgen Europe B.V.**
Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, The Netherlands
- 2) **원료의약품** **Immunex Rhode Island Corporation**
40 Technology Way, West Greenwich, Rhode Island, 02817, USA
- 3) **완제의약품/포장** **Amgen Manufacturing Limited (AML)**
State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777, USA

[수입자]

암젠코리아 유한회사 대한민국 서울특별시 중구 을지로 5 길 19, 20 층

- 제품이 분해, 변질, 손상, 오염, 또는 유효기간이 지난 경우 구입한 약국, 의원, 병원 또는 도매상에서 교환할 수 있습니다. 구입처에서 교환 또는 환불 받으시기 바랍니다.
- 소비자피해보상규정에 따라 소비자 피해보상을 받을 수 있습니다.
- 의약품부작용 피해구제 신청: 한국약품안전관리원 (Tel: 1644-6223, www.drugsafe.or.kr).
- 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>) 또는 수입원 웹사이트 (www.amgen.co.kr)에서 개정된 최신 제품설명서를 확인하실 수 있습니다.
- 수입자 연락처: 00798 611 3554 (수신자부담) / 02-3434-4899 / Medinfo.JAPAC@amgen.com

개정일자: 2021.07.16
Version No.: KRREPP105

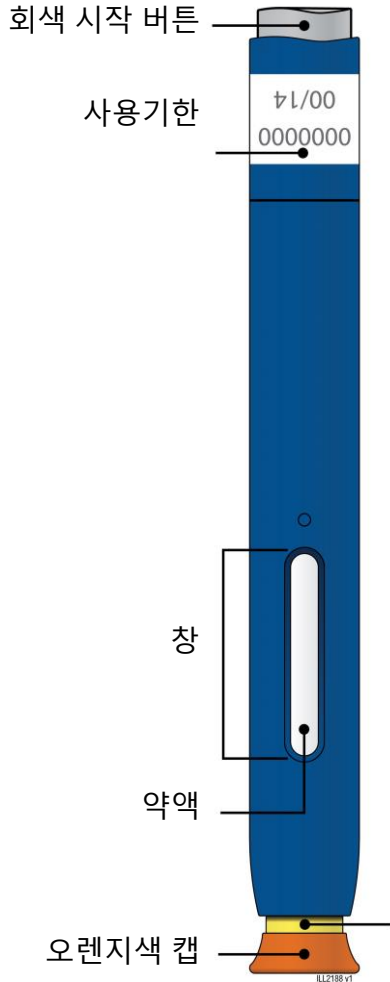
REPATHA® is a registered trademark owned or licensed by Amgen Inc., its subsidiaries, or affiliates.

프리필드 펜 사용설명서

레파타® 주 프리필드 펜 140 mg

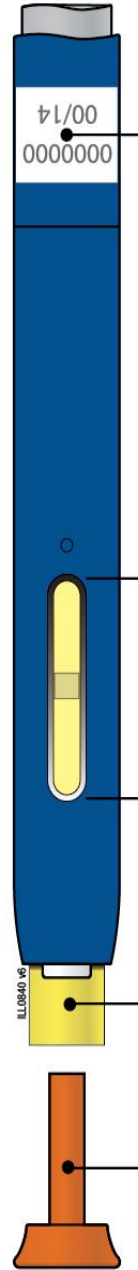
구성품

사용 전



노란색 안전가드(주사침이 안에 있음)

사용 후



사용기한

노란색 창 (주입완료)

노란색 안전가드(주사침이 안에 있음)
벗겨진 오렌지색캡

중요: 노란색 안전가드 안에 주사침이 포함되어 있다.

중요사항

레파타®주 프리필드펜을 사용하기 전에 아래의 중요 정보를 숙지한다:

- 이 약은 얼리지 말아야 하며, 이미 얼어 있는 경우 사용하지 않는다.
- 주사하기 전에 이 약 프리필드 펜에서 오렌지색 캡을 제거하지 않는다.
- 이 약을 딱딱한 바닥에 떨어뜨린 경우 사용하지 않는다. 깨진 부분을 육안으로 확인할 수 없다 하더라도 프리필드 펜의 부분이 깨져있을 수 있다.

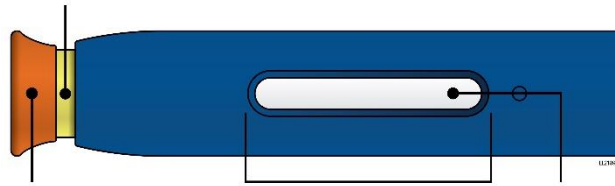
단계 1: 준비

A 포장에서 레파타®주 프리필드 펜을 꺼낸다.

1. 이 약을 포장에서 주의하여 똑바로 들어올린다.
2. 사용하지 않은 이 약 프리필드 펜은 냉장고에 원래의 포장과 함께 놔둔다.
3. 주사하기 전에 이 약을 포장 그대로 최소 30 분간 실온에 두어 이 약 온도를 실온에 맞춘다.
 - 뜨거운 물 또는 전자레인지와 같은 가열기구를 사용하여 이 약을 데워서 안 된다.
 - 이 약을 직사광선에 노출하지 않는다.
 - 이 약을 흔들지 않는다.
 - 이 약 프리필드 펜에서 오렌지색 캡을 미리 벗기지 않는다.

B 레파타®주 프리필드 펜 확인.

노란색 안전가드(주사침이 안에 있음)



오렌지색 캡이 씌워져 있는 것 창 약액

창에서 약액이 투명하고 무색~미황색인지를 확인한다.

사용기한을 확인한다.

- 약물이 혼탁하거나 변색된 경우 또는 큰 덩어리, 조각이나 입자를 포함하고 있는 경우 이 약을 사용하지 않는다.
- 일부분이 금이 가거나 깨진 경우 이 약을 사용하지 않는다.
- 프리필드 펜을 떨어뜨린 경우 이 약을 사용하지 않는다.
- 오렌지색 캡을 분실하였거나 제대로 부착되어있지 않은 경우 이 약을 사용하지 않는다.
- 사용기한이 지난 경우 이 약을 사용하지 않는다.

위의 경우에는 새로운 프리필드 펜을 사용한다.

C 주사에 필요한 물품 준비.

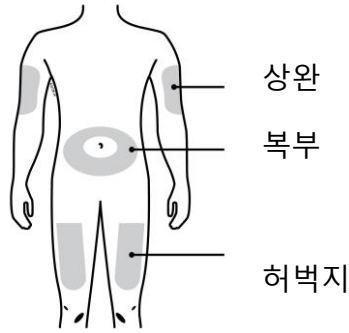
비누와 물로 손을 깨끗이 씻는다.

깨끗하고 환하고 평평한 곳에서 다음을 준비한다:

- 새 프리필드 펜.
- 알코올솜.
- 탈지면 또는 거즈 패드.
- 일회용 반창고.
- 폐기 용기.



D 주사부위 소독 및 준비.



다음과 같은 부위에 주사할 수 있다:

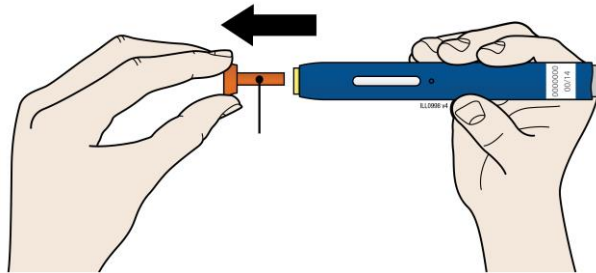
- 허벅지.
- 배꼽 주변 2 인치(5 cm)를 제외한 복부.
- 상완의 바깥 부분 (환자 이외 사람이 환자에게 주사할 수 있는 경우에 한함).

알코올솜으로 주사부위를 닦아 깨끗이 한다. 주사 부위를 건조시킨다.

- **주사하기 전에 이 부위를 다시 만지지 않는다.**
- 자가 투여 시마다 다른 부위를 선택한다. 동일한 주사부위에 투여가 필요한 경우 이전에 주사했던 동일한 곳이 아닌지를 확인해야 한다.
- **피부가 무르거나 멍이 들었거나 빨갛거나 또는 딱딱한 부위는 주사하지 않는다.** 흉터나 틈살이 있는 부위는 피한다.

단계 2: 주사 준비

A 주사할 준비가 되면 오렌지색 캡을 벗긴다. **오렌지색 캡을 벗긴 후 5 분 이상 두지 않는다.** 약액이 마를 수 있다.



오렌지색 캡

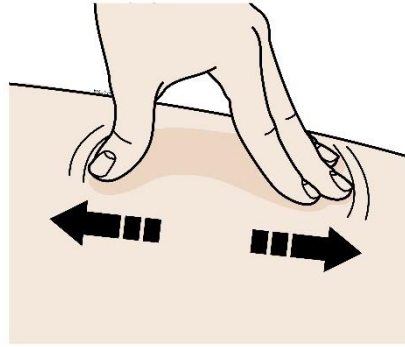
주사침 끝 또는 노란색 안전 가드에서 액체 한 방울이 나오는 것은 정상이다.

- 오렌지색 캡을 비틀거나 구부리지 않는다.
- 오렌지색 캡을 프리필드 펜에 도로 끼우지 않는다.
- 노란색 안전 가드에 손가락을 집어넣지 않는다.

중요: 주사할 준비가 되기 전까지 프리필드 펜에서 오렌지색 캡을 벗기지 않는다.
직접 주사할 수 없는 경우 의료전문가에게 문의한다.

B 손가락으로 펴거나 잡는 방법으로 선택한 주사 부위(허벅지, 복부 또는 상완의 바깥 부분)의 표면을 단단하게 만든다.

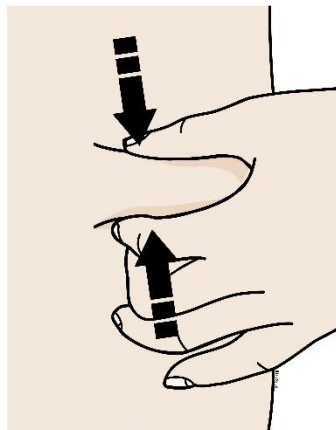
펴는 방법



엄지손가락과 나머지 손가락으로 피부를 서로 반대 방향으로 펴면서 약 2 인치(5 cm) 폭의 단단한 표면을 만든다.

또는

잡는 방법



엄지손가락과 나머지 손가락 사이로 약 2 인치(5 cm)의 폭이 되도록 피부를 단단하게 잡는다.

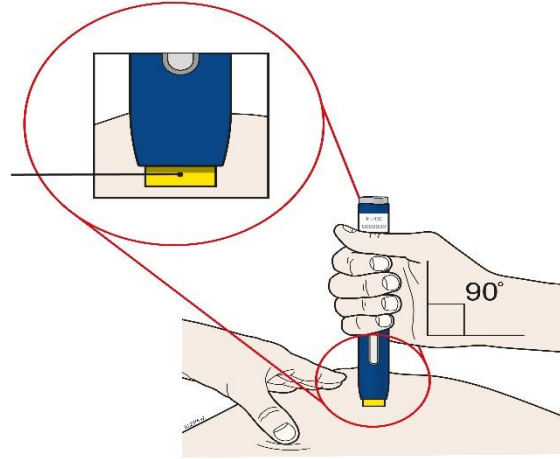
중요: 주사하는 동안 피부를 펴거나 잡고 있어야 한다.

단계 3: 주사

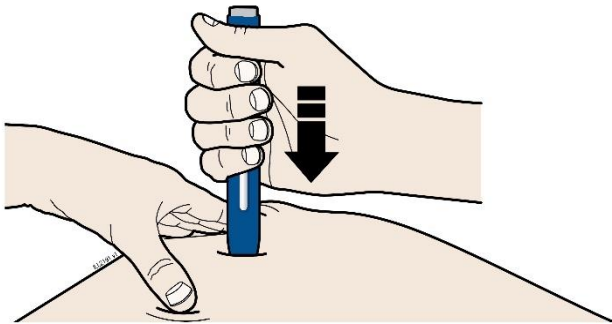
A 피부를 펴거나 잡은 상태로 유지한다. 오렌지색 캡을 벗기고 노란색 안전가드를 90도 각도로 피부에 댄다. 노란색 안전가드 안에 주사침이 포함되어 있다.

아직 회색 시작 버튼을 누르지 않는다.

노란색 안전가드(주사침이 안에 있음)



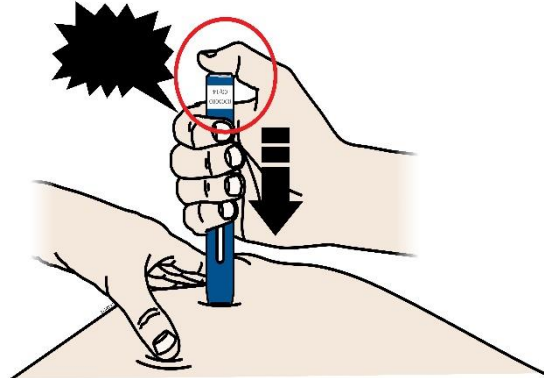
B 피부에 대고 프리필드 펜을 정지할 때까지 단단히 누른다.

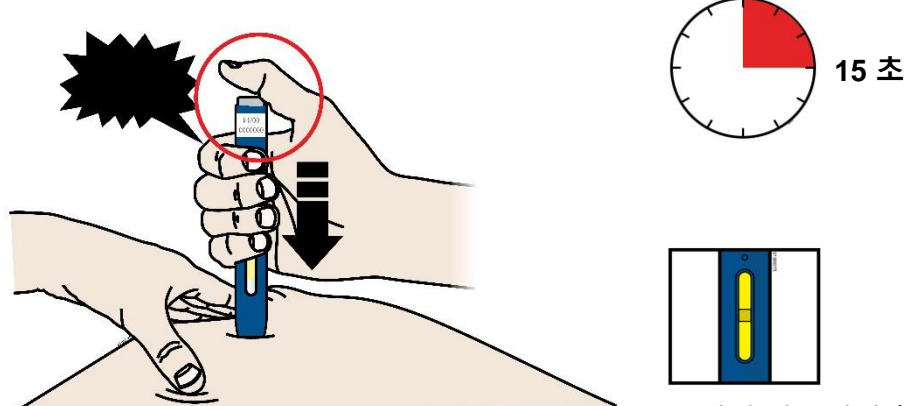
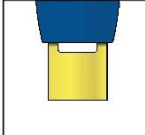



중요: 끝까지 눌러야 하며 주사할 준비가 될 때까지 회색 시작 버튼을 만지지 않는다.

C 주사할 준비가 되면 회색 시작 버튼을 누른다. “딸깍” 소리가 날 것이다.

“딸깍”



D	<p>피부에 대고 계속 누른다. 그런 다음 프리필드 펜을 피부에 대고 있는 상태에서 엄지를 떼낸다. 주입시간은 약 15 초 걸릴 수 있다.</p>
<p>“딸깍”</p>  <p>15 초</p> <p>주입이 완료되면 창이 투명색에서 노란색으로 바뀐다. 두 번째 “딸깍” 소리가 날 것이다.</p>	
	<p>참고: 주사가 끝난 후, 프리필드펜을 피부에서 떼면 주사침은 자동적으로 숨겨진다.</p>

<p>단계 4: 완료</p>	
A	<p>사용한 프리필드 펜과 오렌지색 캡을 폐기한다.</p>
<div style="text-align: center;">  </div> <p>사용한 프리필드 펜과 오렌지색 캡을 폐기용기에 폐기한다. 적절한 폐기에 대해 의료전문가와 상의한다. 폐기에 대한 가이드라인이 있을 수 있다. 프리필드 펜과 폐기용기는 어린이의 손이 닿지 않도록 보관한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 이 약 프리필드 펜을 재사용하지 않는다. • 캡을 사용한 프리필드 펜을 다시 씌우지 않으며 노란색 안전 가드에 손가락을 넣지 않는다. • 프리필드 펜 또는 폐기 용기를 재활용하지 않으며 가정용 쓰레기로 버리지 않는다. 	

B	주사 부위 확인.
----------	------------------

피가 날 때에는, 탈지면 또는 거즈 패드로 주사부위를 누른다. 주사 부위를 문지르지 않는다. 필요한 경우 일회용 반창고를 붙인다.
--