

아토르바스타틴, 로수바스타틴 단일제제 및 복합제제가 2019년 7월 5일부로 유럽 의약품청(EMA) 및 유럽 의약품안전관리기구(HMA) 안전성 정보와 관련하여 국내·외 허가 현황, 제출의견 등을 종합 검토한 결과에 따라 허가사항이 변경됩니다.

변경되는 내용은 다음과 같습니다.

1. 아토르바스타틴은 '글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여중인 환자에게 투여하지 말 것'과 '이상반응으로 드물게 근육파열, 매우 드물게 루푸스양 증후군'이 추가됩니다.
2. 로수바스타틴은 '레고라페닙, 글레카프레비르/피브렌타스비르, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르/다사부비르, 그라조츠레비르,엘바스비르가 로수바스타틴 AUC에 영향을 미친다는 것'과 '이상반응으로 드물게 근육파열, 루푸스양 증후군'이 추가됩니다.

스타틴계열의 근육독성, 루푸스양 증후군의 인과관계는 아직 완전히 밝혀지지 않았습니다.

- 스타틴계 약물은 HMG-CoA reductase inhibitors로 콜레스테롤의 합성단계를 저해함과 더불어 Coenzyme Q10(CoQ10)의 생합성 경로도 차단시킬 수 있습니다. CoQ10은 미토콘드리아 전자전달계의 ATP 생성에 관여하고, 인지질막에 대한 항산화 작용을 갖습니다. 스타틴 복용으로 인해 혈중 CoQ10 농도가 저하되면, ATP 생성 저하 및 항산화 작용 감소로 인해 골격근의 미토콘드리아 기능부전(mitochondrial dysfunction)을 일으켜 근육독성을 유발할 수 있다는 점이 제기되고 있습니다.

- 루푸스는 자가면역질환으로 자가항체들이 면역복합체를 형성시키고 조직에 침착되어 염증과 조직손상을 유발시키는 질병입니다. 스타틴 계열의 약물 치료 이후 루푸스양 증후군이 유발된 환자들 사례를 보면 대부분 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA)가 검출되었는데, 이를 근거로 스타틴이 잠재적으로 전구세포사멸 물질(proapoptotic agents)로 병인적 자가항체(pathogenic autoantibodies)의 생성을 유도하여 루푸스양 증후군을 유발할 수도 있다고 여겨지고 있습니다.

아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되고, OAT/OATP, BCRP와 같은 수송체(transporter)에 의해 간과 혈중 밖으로 수송됩니다. 그러므로, 아토르바스타틴과 CYP3A4 저해제나 아토르바스타틴을 수송하는 수송체 저해제와 같이 복용하는 경우 아토르바스타틴의 혈중 농도가 증가할 수 있습니다. 따라서 BCRP 저해제인 그라조츠레비/엘바스비르와 병용했을 때 아토르바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 부작용이 증가할 수 있습니다. 로수바스타틴은 CYP2C9에 의해 대사되고, OAT/OATP, BCRP로 수송됩니다. 따라서 BCRP 저해제인 레고라페닙, 그라조츠레비르/엘바스비르와 OATP, BCRP 저해제인 옴비타스비르/파리타프레비르,리토나비르/다사부비르, 글레카프레비르/피브렌타스비르와 병용했을 때 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 관련 부작용이 증가할 수 있습니다.

아토르바스타틴과 로수바스타틴의 근육과 관련된 부작용 국내 보고건수는 2007년~2019년 상반기 포함 각각 32건, 24건입니다. (자료제공: 한국의약품안전관리원)

- 2018년 6월 15일 55세 여성 환자가 리피토 20mg(아토르바스타틴 20mg) 복용 후 상세불명의 근육통과 몸살기운이 가시지 않아 약국에 문의하였고, 고지혈증 약으로 인한 부작용으로 판단되어 의사에게 다시 상담 받을 것을 권유하였습니다. 현재 로수젯 10/5(에제티미브 10mg/로수바스타틴 5.2mg)로 변경 후 근육통이 많이 개선된 것으로 확인되었습니다. 약물유해반응평가 기준으로 사용되는 WHO-UMC 지표에 따라 '상당히 확실함'으로 평가된 사례입니다.

- 2018년 11월 14일 57세 여성 환자는 로수젯 10/10(에제티미브 10mg/로수바스타틴 10.4mg) 6개월 정도 복용 후 몸을 두드려 맞은 듯한 통증이 심하게 발생하여 3개월 정도 고지혈증 약 복용을 중단하였습니다. 이 후 약의 용량을 감량하여 로수젯 10/5(에제티미브 10mg/로수바스타틴 5.2mg)으로 변경 후 환자의 통증은 점차 회복중입니다. 약물유해반응평가 기준으로 사용되는 WHO-UMC 지표에 따라 '상당히 확실함'으로 평가된 사례입니다.

(자료제공: 환자안전약물관리본부 <https://www.safepharm.or.kr>)

이번 허가사항 변경지시에 추가된 부작용과 병용약물에 대한 금기 사항 및 영향을 숙지하시고 복약지도시 참고하시기 바랍니다.

1) 허가사항 변경된 내용¹⁾

- 변경 근거
 - ① 유럽의약품청(EMA), 유럽의약품안전관리기구(HMA)의 안정성 정보
 - ② 국내외 허가 현황, 제출의건 등
- 부작용
 - ① 로수바스타틴 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열
 - ② 아토르바스타틴 : 드물게 근육파열, 매우 드물게 루푸스양 증후군
- 상호작용
 - ① 로수바스타틴

업체명	제품명	병용한 약물요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC 변화
바이엘코리아	스티바가	레고라페닙 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
애브비	비키라	옴비타스비르 25mg/파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
애브비	마비렛	글레카프레비르 400mg/피브렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 증가
MSD	제파티어	그라조츠레비르 200mg/엘바스비르 50mg 1일1 회, 11일간	10mg 단회투여	2.3배 증가
-	-	벨파타스비르 100mg 1일1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가

② 아토르바스타틴 : 다음 환자에는 투여하지 말 것 - 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여중인 환자

2) 부작용 근거

- 부작용 보고건수
 - 아토르바스타틴과 로수바스타틴의 근육과 관련된 부작용 국내 보고건수는 2007~2019년까지 각각 32건, 24건
- 스타틴 약물의 안전성²⁾
 - 특히 스타틴 계열의 약물을 사용하는 환자 중 신장 또는 간 질환자, 과거 스타틴 불내약성 또는 근병증의 이력, 설명되지 않는 ALT의 정상 상한치 3배 이상, 스타틴의 대사에 영향을 미치는 환자의 유전적 특성 또는 병용 약물의 사용, 그리고 75세 이상의 고령에서는 약물이상반응이 발생할 위험이 높음
 - 간독성과 근육독성은 용량과 비례하여 발생
 - 근육독성은 10-15% 정도 발생하며 심각한 경우 횡문근융해증으로 진행하여 치명적일 수 있음
 - 근병증이 발생하면 주로 크레아틴키나아제(creatine kinase, CK) 수치가 10배 이상 상승
 - 횡문근융해로 인해 급성 신손상이 발생할 수 있음(13-50%)
 - 대부분의 부작용은 약물 사용 초기에 많이 발생하므로, 안전성 모니터링이 필요함
- 근육독성 기전³⁾
 - 아직 밝혀지지 않음
 - 스타틴은 HMG-CoA reductase inhibitors로 콜레스테롤의 합성단계를 저해함과 더불어 Coenzyme Q10(CoQ10)의 생합성 경로도 차단함
 - Coenzyme Q10(CoQ10) 감소, isoprenoids의 생물활성 감소 또는 미토콘드리아의 기능부전 등으로 인한 골격근의 에너지 생성 손상 및 지질막에 대한 항산화작용에 지장을 초래할 수 있음
 - 더 많은 연구가 필요함
- 루푸스양 증후군 기전^{4),5),6)}

- 아직 밝혀지지 않음
- 루푸스는 자가면역질환으로 자가항체들이 면역복합체를 형성시키고 조직에 침착되어 염증과 조직손상을 유발시키는 질병
- 스타틴 치료 이후 루푸스양 증후군이 유발된 환자들 사례에서 대부분 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA) 검출
- 스타틴이 잠재적으로 전구세포사멸 물질(proapoptotic agents)로 병인적 자가항체(pathogenic autoantibodies)의 생성을 이끌 수 있음
- 더 많은 연구가 필요함

3) 병용금지 및 상호작용 수정 근거^{7),8),9)}

- 로수바스타틴 : CYP*2C9 대사, OAT/OATP*(1B1, 1B3, 2B1) BCRP*(intestinal)로 수송, 다시 말해 이 약은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있음.

① 레고라페닙(스티바가) : BCRP, P-gp* 저해제

② 움비타스비르/파리타프레비르/리토나비르/다사부비르(비키라)

· 파리타프레비르 : OATP(1B1, 1B3, 2B1), BCRP 저해제

· 리토나비르 : OATP2B1, BCRP 저해제

· 다사부비르 : BCRP 저해제

③ 글레카프레비르/피브렌타스비르(마비렛) : BCRP, P-gp, OATP(1B1, 1B3) 저해제, CYP3A, CYP1A2, UGT*1A1에 대한 약한 저해제

④ 그라조츠레비르/엘바스비르(제파티어)

· 그라조츠레비르 : BCRP 저해제, P-gp에 대한 약한 저해제

· 엘바스비르 : CYP3A의 약한 저해제

⑤ 벨파타스비르 : BCRP, P-gp, OATP 저해제

- 아토르바스타틴 : CYP3A4 대사, OAT/OATP(1B1, 2B1), BCRP로 수송

*CYP : cytochrome P450, OAT : organic anion transporters, OATP : organic anion transporting polypeptides, BCRP : breast cancer-resistant protein, P-gp: Permeability-glycoprotein, UGT : uridine glucuronosyltransferase

대한약사회 학술위원회

참고문헌

- 1) 식품의약품안전처. 약품 품목허가사항 변경지시 사전예고(아토르바스타틴 함유제제)
- 2) 한국임상약학회. 약물치료학 제4개정. 2017;53:179-218
- 3) Tisha R. Joy, Rebert A. Hegele. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. 2009;150:858-868
- 4) Bernard Noel, Renato G. Panizzon. Lupus-Like Syndrome Associated with Statin Therapy. 2004;208:276-277
- 5) Hilda J.I. de Jong, Jan Willem Cohen Tervaert, Siti R.F. Saldi, Patrick C. Souverein, Ronald H.B. Meyboom, Henk van Loveren, and Olaf H. Klungel. Association Between Statin Use and Lupus-Like Syndrome Using Spontaneous Reports. 2001;06(002):373-381
- 6) 최진정. 전신성 홍반성 루푸스의 진단과 치료. 2010;78(4):437-443
- 7) 드러그인포
- 8) Ivanna Xin Wei Goh, Choon How How, Subramaniam Tavintharan. Cytochrome P450 drug interactions with statin therapy. 2013;54(3):131-135
- 9) 대한약학회, 대한임상약리학회. Drug interaction :A scientific handbook.