

Di+

|기획특집|
이상지질혈증
|SPECIAL REPORT|
지아이이노베이션

1975년 4월 7일 등록 라-1872호
서울시 서초구 서초대로 115 정다운빌딩 4층

MMG
Medical Management Group

Nizoral®

✓ **비듬은 기본, 바디 지루피부염까지¹**
5년 연속 피부질환용 항진균제 판매 1위²
임상 참여자의 약 90% 증상 완화³

니조랄® 2%액
(케토코나졸)



Reference 1) 니조랄 2%액 허가사항, 식약처 의약품안전나라 의약품통합정보시스템

2) IQVIA MAT 2Q 2022년 기준, 2018-2022년 피부질환용 항진균제(DO1A), 두파용(DO1A3) 부문 / 산정기준(판매액)

3) R.U.PETER AND U.RICHARZ-BARTHAUER, Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrheic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial, British Journal of Dermatology 1995; 132: 441-445



국내 최초 Losartan/Chlorthalidone 복합제

 **클로잘탄**[®] 정 **50/6.25mg** NEW
50/12.5mg
100/12.5mg
(로스ارت칼륨 / 클로르탈리돈)



- 국내 고혈압 환자에서 우수한 혈압 강하 효과 입증^{1,2)}
- 당뇨병성 신증에 적응증을 보유한 Losartan³⁾
- HCTZ 대비 우수한 심혈관질환 위험 감소 효과를 입증한 Chlorthalidone⁴⁾
- Losartan과 Chlorthalidone의 조합으로 혈중 요산 등에 대한 상호보완적 효과⁵⁾

모든 단계의 고혈압 환자,
아모잘탄패밀리 & 아모잘탄프렌즈로 시작하세요.⁶⁾

 Amosartan Family 아모잘탄[®] 정 아모잘탄플러스[®] 정 아모잘탄큐[®] 정 아모잘탄엑스큐[®] 정
 Amosartan Friends 아모디핀[®] 정 오잘탄[®] 정 오잘탄플러스[®] 정 클로잘탄[®] 정



한국인의 다국적 제약기업

한국유나이티드제약(주)

오메가-3
 신기술·신개념으로
 유나이티드합니다

복합형 이상지질혈증 치료제

아트맥콤비젤[®] 연질캡슐

Atorvastatin 5mg, 10mg / Omega-3 1g

아트맥콤비젤은 국내유일의 아토르바스타틴과 오메가-3 복합 **개량신약**입니다.

✓3상 임상으로 유효성 입증 ✓장기 안정성 확보 : 국내 최초 콤비젤 제형 ✓단일제 대비 유용성 개량 ✓기술의 진보성 : 방유코팅[®], 보호피막[®] Ref. 1) 특허 제 10-1752700호 2) 특허 제 10-1950907호

우리가족 건강파트너

의료법인 한길의료재단

한길안과병원



*노인백내장 수술 후 개개인에 따라 불편함이나 부작용(빛번짐, 시야흐림, 달무리현상 등)의 가능성이 있습니다.

우리가족 소중한 눈, 오래오래 건강하게!

여러 안과 질환
한 곳에서 치료

안과전문의 37명 포함
의료진 총 42명

안과+내과+마취통증의학과
수술 안전성 지향

대표
번호

1577-7117



소통과 융합으로 의료의 미래를 준비하는 병원



경희대학교병원

서울특별시 동대문구 경희대로 23 (지하철 1호선 / 경의중앙선 회기역)
대표 전화 02)958-8114 전화 예약 02)958-9988
응급의료센터 02)958-8282 홈페이지 www.khmc.or.kr

강동경희대학교병원

서울특별시 강동구 동남로 892 (지하철 5호선 고덕역)
대표 전화 1577-5800 전화 예약 02)440-7000
건강증진센터 02)440-6000 (ARS 4번) 홈페이지 www.khnmc.or.kr



2011-2022 국내 최초 세브란스병원 국가고객만족도 12년 연속 1위

창간을 축하합니다

연세대학교 의무부총장 겸 의료원장 윤 동 섭 외 교직원 일동

138 Years of CHEJUNGWON 1885-2023

제중원 138주년



세브란스 SEVERANCE

연세대학교 보건대학원 | 연세대학교 간호대학원 | 연세대학교 의과대학 | 연세대학교 치과대학 | 연세대학교 간호대학 | 연세대학교 의학도서관
세브란스병원 | 재활병원 심장혈관병원 안과병원 어린이병원 | 연세암병원 | 치과대학병원 | 강남세브란스병원 | 암병원 척추병원 치과병원 | 용인세브란스병원



중앙대학교병원

CHUNG-ANG UNIVERSITY HOSPITAL



기획특집 - 이상지질혈증

- 10 진단과 치료 / 박종일
- 22 인터뷰 / 그레고리 립·박종성
- 28 약물작용원리 / 이윤정
- 45 약품정보 / 정혜리
- 55 부작용사례와 대처법 / 김영서
- 59 임상현장 핫이슈 / 의약정보 DI
- 69 임상DATA / 병용요법 임상시험

[SPECIAL REPORT] 신약개발 유망 바이오기업 시리즈

- 74 지아이이노베이션

- 86 **특허이야기 이선희**
임상시험 웹사이트에 공개, 박람회에서 전시는 특허를 무효시킬수 있는 선행기술

- 89 **건강한 성형이야기 한상훈**
비대칭 얼굴의 쌍꺼플 재수술 어떻게 해야 할까?
유방재건후에 보형물이 터진 경우

- 94 **해외기고 신재규**
공정한 변별력은 모든 시험의 본질일까?

| 기획특집

가족성 고콜레스테롤혈증 (familial hypercholesterolemia)은 상염색체 우성 유전질환으로서 LDLR유전자(간혹 PCSK9, ApoB유전자)의 돌연변이에 의해 생긴다. 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 치료하지 않을 경우, 남녀 각각 55세와 60세 이전에 관상동맥질환 위험도가 최고 10배 상승한다는 보고가 있기 때문에 초기에 적극적인 지질강화치료가 중요하다. 임상진단 기준에서 LDL 콜레스테롤 수치, 황색종 같은 신체검사 소견, 조기 관상동맥질환이나 심한 고콜레스테롤혈증의 가족력, DNA 돌연변이를 이용한다. 임상진단기준 중 Dutch Lipid Clinic Network criteria가 제일 많이 사용된다.

| 임상현장 핫이슈

이상지질혈증 진단시 스타틴을 비롯한 약물치료를 시행하게 된다. 스타틴은 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절하게 되는데 초고위험군은 LDL 콜레스테롤 70mg/dL 미만으로 조절해야 하며 최대 용량의 스타틴을 우선 사용하게 된다. 만약 복용할 수 있는 최대 용량의 스타틴으로도 LDL 콜레스테롤 70mg/dL 미만으로 조절이 어렵다면 콜레스테롤의 흡수를 억제하는 약제인 에제티미브(Ezetimibe)의 추가 복용을 고려할 수 있다.

1 고탍량 활성 비타민
벤포타이민 100mg이 함유되어 있습니다.

2 빠르고 지속적인 효과
벤포타이민은 일반 타이민 대비 흡수율이 2배 더 높습니다.

3 UDCA+ 항산화성분
비타민 E군 9종 뿐만 아니라 UDCA 30mg, 각종 항산화 성분을 포함합니다.

4 차원이 다른 종근당의 iLet 특허공법*
알약 크기를 줄이고 강변현상과 병세를 개선하여 복용이 훨씬 편리합니다. *특허항목 제10-2020-023058(2020. 4. 29)

※효과자료: 2021-199-002100 | 부작용이 있을 수 있으나 처방 시 사용 시 주의사항을 꼭 읽고, 의사-약사 상담 받으십시오.

Atorvastatin

The 1st Triple combination

Candesartan 성분의 새로운 조합으로 완성된 **칸타벨레이**

Amlodipine



98 심창구 교수의 약창춘추(藥窓春秋)

삶 속의 작은 깨달음 <15>

102 글로벌트렌드 / 코로나 이슈 外

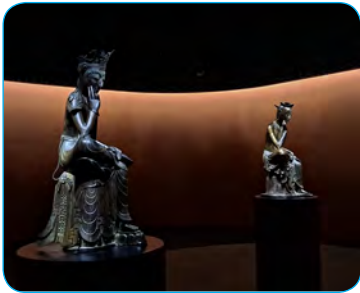
112 DATA / 자료

국내임상시험 허가현황
해외바이오의약품 임상현황
의약품 특허목록 및 특허심사정보



153 Culture / CLASSI그널

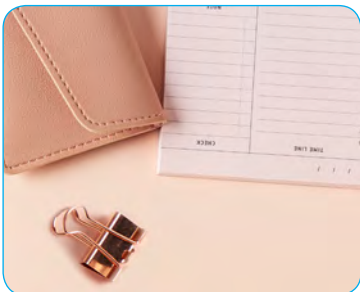
아드리엘김 / 모멘텀 클래식
박병준 / 클래스토리
원종원 / 커튼 콜



163 독자코너

164 편집자문위원회/ 자문위원 프로필

166 과월호안내



| 전문가기고

임상 시험의 프로토콜 같은 경우, 임상 시험의 결과가 공개되기 전까지는 선행기술로 보지 않는 나라도 있는 반면 미국 특허법에서는 프로토콜 자체 만으로 그 임상 결과 없이도 선행기술로 보기 때문에 특히 주의를 요한다. 임상 시험의 프로토콜을 공개하기 전에 특허출원을 하는 것이 필요한 반면, 임상의 결과를 얻게 될 때까지 2~3년의 시간이 걸리는 것이 흔한데 임상의 결과 없이는 허가를 받게 될 정확한 용법/용량을 알 수 없으므로 특허 청구항의 범위를 특정하기가 힘들거나 임상 결과 없이 선행기술보다 진보성이 있다고 입증하는 것이 힘든 경우가 발생하기 때문이다.

| 해외기고

“학교가 배출 할 모든 약사들이 환자를 안전하게 돌보는 것을 담보하기 위해 학교는 학생들이 이에 관해 최소한으로 요구되는 능력을 갖추도록 해야 한다. 따라서 시험은 학생들이 이런 능력을 갖추었는지를 평가하는 것이다. 그리고, 이런 시험을 통과한 학생들은 성적에 따라 따로 출을 세울 필요가 없다. 요구되는 능력을 갖춘 것으로 확인되었기 때문이다.”

국내 250여 제약바이오기업 주요 정보를 한 곳에 모은 ‘경영인의 필수 지침서’

한국제약바이오기업총람은 글로벌 제약사로 성장하고 있는 국내 제약·바이오 기업들의 투자정보, 취업·창업정보, 기업분석 등 핵심 정보를 통하여 성장 가능성에 대한 구체적 데이터를 제시합니다.



*상장 및 비상장 제약바이오 기업의 기업정보, 경영정보, 재무정보 주요 주주현황 등을 수록 하였습니다.

2023년판

2023 한국제약바이오기업총람

Korea Pharmaceutical & Bio Companies Guidebook

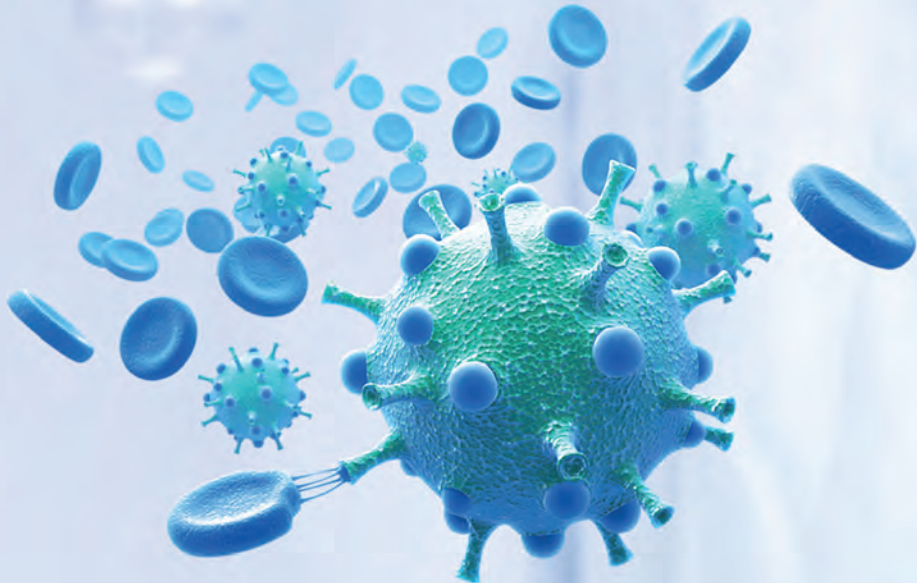
■ 판매가 50,000원 / 856쪽

구입문의 TEL: (02) 3270-0119 FAX: (02) 3270-0189 www.yakup.com(Book Mall)

 약업신문사

이상지질혈증

이상지질혈증은 심혈관질환의 주요 위험요인 중 하나로 생활습관 개선과 더불어 적극적인 약물 치료와 약물에 대한 복약이행도 향상이 중요하다. 이상지질혈증을 치료하는데 사용되는 약물은 주로 동맥경화성 콜레스테롤 감소를 유발하는 스타틴, ezetimibe, PCSK9 억제제가 사용되며, 중성지방 감소를 유발하는 약물로는 피브린산 유도체, 오메가-3 지방산/icosapent ethyl, 니코틴산 등이 있다. 최근에는 다양한 경로를 타겟으로 하는 이상지질혈증 치료제가 개발되었고, 이들은 외국에서 가족성 고콜레스테롤혈증 등에 적응증을 승인받아 사용 중이다. LDL 콜레스테롤이 목표치에 도달하지 않는 경우다른 약제를 병용하기 전에 환자가 기존 약제들을 잘 복용하고 있는지, 생활 요법을 충실히 시행하고 있는지에 대한 면밀한 문진 및 평가가 필요하다. 스타틴의 충실한 복용과 생활습관의 충분한 교정 후에도 LDL 콜레스테롤이 높거나 복합형 이상지질혈증이 있다면 스타틴에 적절한 약물을 병용하는것을 고려할 수 있다.





Contents

진단과 치료/ 박종일

인터뷰/ 그레고리 림·박종성

약물 작용원리/ 이윤정

약품정보/ 정혜리

부작용사례와 대처법/ 김영서

임상현장 핫이슈/ 의약정보 편집실

임상DATA/ 병용요법 임상시험

진단과 치료



박종일
영남대병원

영남대학교 의학전문대학원(석사) 졸업
 영남대학교병원 내과 전공의, 순환기내과 전임의
 신촌세브란스병원 심장내과 임상연구조교수
 대한내과학회 대한심장학회 대한심혈관중재학회 정회원
 現 영남대학교병원 순환기 내과 교수

이상지질혈증의 진단과 치료

Key Note

- 이상지질혈증은 죽상경화증 발생에 중요한 인자이며 죽상경화성 심혈관질환은 사망의 중요한 원인질환 중 하나이다.
- 심혈관질환 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 목표치를 설정한다.
- 관상동맥질환을 가지고 있는 환자의 경우 초고위험군으로 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 기존의 <70mg/dL에서 <55mg/dL로 낮추고 기저치보다 50% 이상 낮추도록 권고한다.
- 당뇨병의 경우 위험도에 따라 나누어 유병기간이 10년 이상이거나 추가적인 위험인자가 1개 이상 또는 표적장기손상이 동반된 당뇨병의 경우 <70mg/dL을 목표로 권고한다.
- 뇌졸중, 말초혈관질환, 경동맥질환, 복부 대동맥류는 고험군으로 분류하여 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 70mg/dL 미만으로 제시한다.
- 스타틴 투약 전 지질검사를 시행하고 투약시작 4~12주 후에 다시 지질검사를 시행하여 투약에 대한 목표치 도달 유무 및 순응도를 평가한다.
- 일차 약제인 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에테티미브를 병용할 수 있다.
- 초위험군, 고위험군에서 최대 가용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면, PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다.
- 죽상경화성 심혈관질환이나 주요 위험인자가 있는 가족성 고콜레스테롤혈증 성인 환자의 이상적인 LDL 콜레스테롤 목표치는 55mg/dL 미만으로 고려한다.

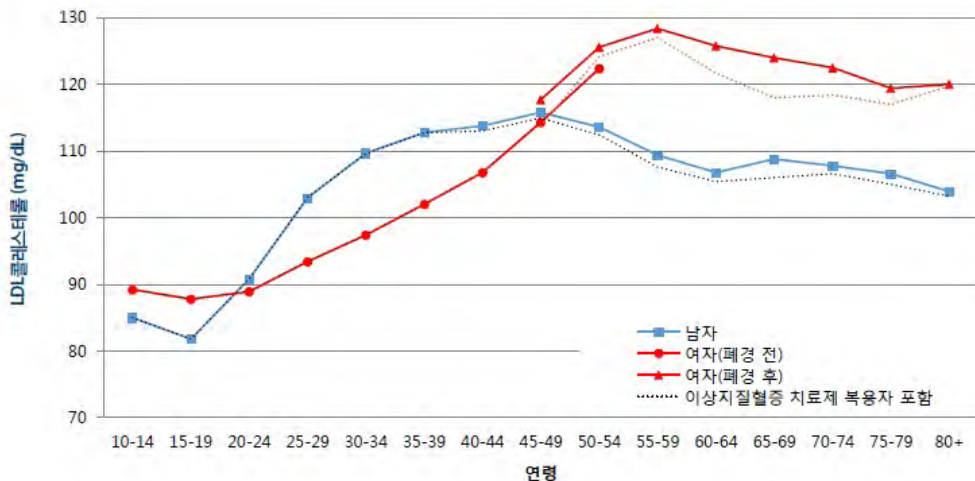
들어가는 글

죽상경화성 심혈관질환은 사망의 중요한 원인질환들 중 하나이며 이상지질혈증은 죽상경화증 발생과 진행에 관여하는 중요한 인자이다. 최근에 이상지질혈증 관리 및 치료에 대한 대규모 연구결과들이 발표되었고 이에 미국¹과 유럽²에서도 이상지질혈증에 관한 진료지침이 개정되었다. 국내에서도 역동적인 변화에 발맞춰 2022년 이상지질혈증 진료지침 제5판³이 개정되었다. 국내 이상지질혈증 진료지침을 바탕으로 한국인의 이상지질혈증 역학, 진단, 치료에 대하여 간략히 알아보하고자 한다.

1. 한국인 이상지질혈증 역학

심혈관질환은 전세계적으로 가장 많은 사망의 원인으로, 연간 1,700만 명이 심혈관 질환으로 사망하는 것으로 보고되며, 우리나라는 2018년도의 전체 순환기질환으로 인한 사망률은 10만 명당 122.7건을 기록, 심장질환 사망률은 10만명 당 74.5건을 기록하였다.⁴ 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease)의 위험 요인들은 유전 요인, 사회환경요인, 생활습관요인(흡연, 운동부족, 잘못된 식습관), 대사요인(이상지질혈증, 고혈압, 당뇨병, 비만)으로 나눌 수 있다. 이 중에서 심혈관질환의 예방을 위해 중요한 위험요인들은 질병에 대한 기여도가 크고 바꿀 수 있는 위험요인들로 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 흡연 등이 대표적이다.¹⁻³

미국 콜레스테롤 교육 프로그램-성인치료 패널 III (NCEP-ATP III)에서는 이상지질혈증을 저밀도지단백(Low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤이 높거나, 고밀도지단백(High-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤이 낮거나, 중성지방이 높은 경우로 정의하였다. 그러나 많은 역학 연구들에서 총콜레스테롤보다는 LDL 콜레스테롤이 강력한 심혈관질환의 위험인자임이 관찰되었으며, 유전역학연구에서도 죽상경화증 발생에 LDL 콜레스테롤이 주요한 원인임이 밝혀졌고, 임상시험에서는 약물치료로 LDL 콜레스테롤을 낮춤으로써 심혈관질환 발생을 크게 감소시킬 수 있음이 확인되었다. 혈중 HDL 콜레스테롤 농도는 심혈관질환의 위험도와 음의 상관성을 가지며 저HDL 콜레스테롤혈증이 심혈관질환의 위험요인임을 시사하는 역학연구 결과도 많았으나, 최근에는 멘델리안 무작위연구(Mendelian randomization study)를 통해 HDL 콜레스테롤 농도와 심혈관질환이 인과적 관련성이 없는 것으로 밝혀지고 있어 HDL 콜레스테롤과 심혈관질환의 관련성에 대해서는 아직 논란이 있다. 반면 고중성지방혈증과 심혈관질환의 관련성에 대한 역학적 증거가 증가하고 있으며, 일부 연구에서는 공복이 아닌 상태의 중성지방 측정 수치가 심혈관질환 발생 위험과 인과적 관련성이 있음을 지지하는 결과가 확인되었다.⁵ 국민건강영양조사 자료에 의한 한국인의 혈중 지질 농도 분포는 성별과 연령에 따라 다르며, 여성에서는 폐경 전후 차이도 크다. 심혈관질환과 관련성이 높은 LDL 콜레스테롤 농도는 다음과 같다(그림 1). 남성의 LDL 콜레스테롤 농도는 20대 초반부터 빠르게 증가



<그림1> 성, 연령, 폐경여부에 따른 LDL 콜레스테롤 농도의 중위수 분포

하여 30~50대에 높은 수준을 유지하다가 이후에 서서히 감소한다. 반면 여성의 LDL 콜레스테롤 농도는 60세까지 증가하고 그 이후에는 서서히 감소한다.^{3,6}

2. 진단 방법 및 분류 기준

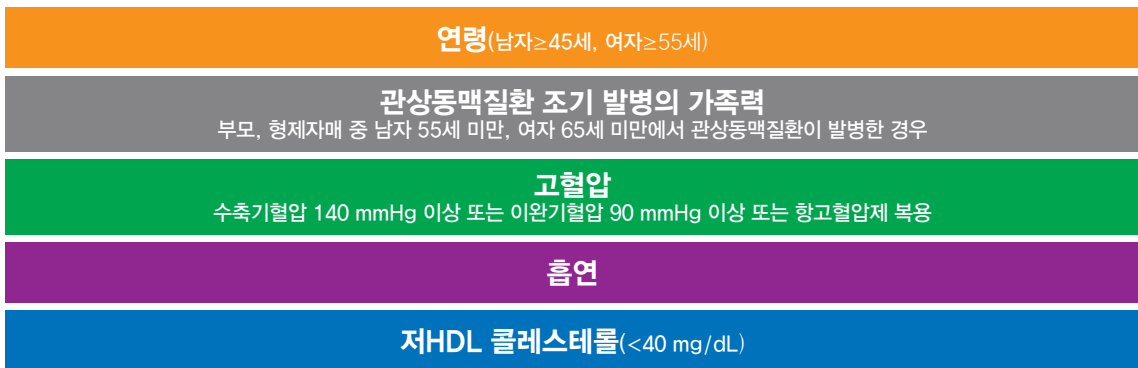
이상지질혈증은 보통 증상이 없으므로 치료가 필요한 사람을 찾아내기 위해서는 선별 검사가 필수적이다. 선별 검사를 통한 이상지질혈증 진단을 위하여 20세 이상의 모든 성인의 경우와 조기 심혈관질환과 심한 이상지질혈증의 가족력 등의 다른 위험요인이 있을 경우 더 젊은 연령에서도 적어도 매 4~6년마다 공복 후 지질 검사로 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 (중성지방이 400 이하일 경우는 Friedewald LDL 공식으로 계산 또는 직접 측정), 그리고 non-HDL 콜레스테롤을 측정하여 이상지질혈증 평가를 시행하는 것을 권장한다. 만약 공복이 아닌 상태에서 혈청 지질검사가 시행된 경우 총콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 농도 값만 지질 상태 평가에 사용할 수 있다. LDL 콜레스테롤 농도 값은 일반적으로 공복 후 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 농도 값으로부터 추정할 수 있다.¹⁻³

$$\text{LDL 콜레스테롤} = \text{총콜레스테롤} - \text{HDL 콜레스테롤} - \text{중성지방} / 5$$

(각 검사항목 농도 값의 단위, mg/dL)

3. 주요 심혈관 위험인자

2022년 제 5 판 이상지질혈증 국내 진료지침에서는 기존 국내의 진료지침에서 제시했던 대로 심혈관계 위험요인들의 유무를 판단하여 위험 수준 및 임상 상황에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 차등 설정하는 틀을 유지하였다. LDL 콜레스테롤 이외의 죽상경화성 심혈관질환 위험인자는 다음과 같다³(그림 2).



¹고 HDL 콜레스테롤(60mg/dL 이상)은 보호인자로 간주하여 총 위험인자 수에서 하나를 감하게 된다.

<그림 2> 죽상경화성 심혈관질환 위험인자 (LDL 콜레스테롤 이외의)¹

4. 치료 기준 및 경과 모니터링

최근 미국과 유럽에서 이상지질혈증에 대한 진료지침을 발표하였다. 2018년 American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) 진료지침은 동맥경화성 심혈관질환의 1차 예방과 2차 예방으로 나누어 위험군에 따른 치료 전략을 10가지 핵심 메시지로 요약하여 스타틴 투약 여부를 쉽게 정할 수 있게 했다.¹ 2019년 European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) 진료지침에서는 심혈관질환 예방을 위해 고험군 또는 초고위험군의 LDL 콜레스테롤 목표치를 기존보다 하향조정할 것을 권고하였다.² 두 진료지침의 공통점은 고험군 또는 초고위험군 환자에서는 고강도 스타틴, 에제티미브 및 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK 9) 억제제 등을 적극적으로 사용하여 LDL 콜레스테롤을 최대한 낮추자는 것이다. 새롭게 개정된 국내의 진료지침에서도 기존 국내의 진료지침에서 제시했던 대로 심혈관계 위험요인들의 유무를 판단하여 위험 수준 및 임상 상황에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 차등 설정하는 틀을 유지하되, 구체적인 위험요인들이나 치료 기준에 관해서는 국내 및 국외의 연구 결과와 2018년 ACC/AHA, 2019년 ESC/EAS 가이드라인을 보완하여 발표하였다. 2022년 제 5판 이상지질혈증 진료지침의 위험도 군 설정, LDL 콜레스테롤과 non-HDL 콜레스테롤 목표치를 다음과 같이 제시하였다³(그림 3).

위험도	LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	non-HDL 콜레스테롤 (mg/dL)
관상동맥질환 ¹⁾ *	< 55	< 85
죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작* 경동맥질환* 말초동맥질환* 복부대동맥류* 당뇨병(유병기간 10년 이상 또는 주요 심혈관질환 위험인자* 또는 표적장기손상을 동반한 경우) ²⁾	< 70	< 100
당뇨병(유병기간 10년 미만, 주요 심혈관질환 위험인자*가 없는 경우)	< 100	< 130
중등도 위험군(주요 심혈관질환 위험인자* 2개 이상)	< 130	< 160
저위험군(주요 심혈관질환 위험인자* 1개 이상)	< 160	< 190

*LDL콜레스테롤 기저치 대비 50% 이상 감소시키는 것을 동시에 권고

¹⁾연령(남자≥45세, 여자≥55세), 조기 심혈관 질환 발생 가족력, 고혈압, 흡연, 낮은 HDL 콜레스테롤 수치(<40mg/dL)

<그림 3> 심혈관질환 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 및 non-HDL 콜레스테롤 목표치

1) 초고위험군

관상동맥질환 환자들은 초고위험군 환자로 따로 분류하여, 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤을

55mg/dL 미만으로 동시에 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다. 최근 10일 이내 급성관상동맥중후군이 발생했던 17,706명 환자를 대상으로 진행되었던 Improved Reduction of Outcomes; Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)에서 중등강도 스타틴과 에제티미브 병용요법이 중등강도 스타틴 단독요법에 비해 주요 심혈관 사건의 상대위험도를 6.4% 가량 낮추었다. 7 연구기간 동안 LDL 콜레스테롤 수치는 스타틴 단독요법군이 69.9 mg/dL, 병용요법군이 53.2mg/dL로, LDL 콜레스테롤을 70mg/dL 미만으로 낮추었다 할지라도 추가적인 LDL 콜레스테롤 감소가 주요 심혈관 사건의 위험도를 낮춘다는 것을 보여주었다. 이 밖의 최근 연구들(FOURIER, ODYSSEY)^{8,9} 바탕으로 하여 2022년 한국 이상지질혈증 진료지침에서도 초고위험군에서 LDL 콜레스테롤을 55mg/dL으로 하향 조정하여 유럽의 진료지침 (ESC/EAS)을 반영하였다.³

2) 고위험군

죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작, 유의한 경동맥질환, 말초동맥질환 및 복부대동맥류를 가진 환자를 고위험군으로 분류하여, 이 경우 이차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 70mg/dL 미만 그리고 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하는 것을 권고한다. 당뇨병이 있는 환자에서는 표적장기 손상 혹은 심혈관질환의 주요 위험인자를 가지고 있는 경우를 고려해야 한다. 주요 심혈관 위험인자 1개 또는 2개를 가지고 있는 당뇨병의 경우 고위험군으로 간주하여 LDL 콜레스테롤 목표 수치를 70mg/dL 미만으로 권고한다. 반면 심혈관질환 위험인자가 없는 당뇨병의 경우 일차 예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100mg/dL 이상인 경우 약물치료를 권고한다.³

3) 중등도위험군

LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 2개 이상인 경우에도 중등도위험군으로 분류되며, 수주 혹은 수개월간 생활습관 교정을 시행한 후에도 LDL 콜레스테롤 농도가 130mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투여한다.³

4) 저위험군

LDL 콜레스테롤을 제외한 주요 위험인자가 1개 이하인 경우 저위험군으로 분류되며 이전 수주 혹은 수개월간 생활습관 개선을 시행한 뒤에도 LDL 콜레스테롤 농도 160mg/dL 이상인 경우 스타틴을 투약한다. 또한 이차적인 원인 (담도폐쇄, 신중후군, 갑상선기능저하증, 임신, 스테로이드 투약력)이 없는 상태에서 LDL 콜레스테롤 농도가 190mg/dL 이상인 경우 위험정도와 상관없이 스타틴 투약을 권고한다.³

5) 고중성지방혈증에 대한 치료지침

혈중 중성지방 농도가 200mg/dL 이상으로 상승되어 있는 경우 체중 증가, 음주 및 탄수화물 섭취 증가 등 생활습관 요인을 파악하고 식사조절, 운동 및 체중 조절을 통해 우선 이들을 교정하는 것이 중요하다. 혈중 중성지방 농도가 500mg/dL 이상으로 상승된 경우 급성췌장염의 위험이 증가하는 것으로 보고되어, 이차적인 원인이 없거나 교정된 뒤에도 지속적으로 500mg/dL 이상의 중성지방 농도가 확인되는 경우 췌장염을 예방하기 위해 피브린산 유도제, 니코틴산, 오메가-3 지방산 등의 약물 치료를 시작하는 것을 권고한다. 중성지방 농도가 200~499mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤이 동반되어 상승된 경우에는 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.³

6) 경과 모니터링

스타틴 투약 전 지질검사를 시행하고 투약시작 4~12주 후에 다시 지질검사를 시행해서 투약에 대한 목표치 도달 유무 및 순응도를 평가하는 것을 추천하며 이후에도 환자의 심혈관계 위험도 및 투약 후 지질 강하 정도에 따라 3~12개월 간격으로 지질검사를 시행할 것을 권고한다. 스타틴 투약 전 간기능 검사를 시행하고 투약 후 간 효소 수치가 3배 이상 되었을 때 투약 중단을 권고한다. 스타틴 투약 후 근육병증의 증세가 동반되는 경우 CK 수치를 확인하여 10배 이상 증가하는 경우 투약을 중단하고 4~9배 증가하는 경우 투약을 우선 중단하고, 2~6주 후 CK 수치를 확인하여 다른 스타틴 투여 또는 동일한 스타틴의 감량 투여를 고려한다.³

5. 생활요법 및 약물요법

1) 식사의요법

적정체중을 유지할 수 있는 수준의 에너지를 섭취할 것을 권고하고, 포화지방산 섭취량을 에너지 섭취량의 7% 이내로 줄이는 것을 권고한다. 또한 트랜스지방산 섭취를 피하는 것을 권고하고, 식이섬유 섭취량이 1일 25g 이상 될 수 있도록 식이섬유가 풍부한 식품을 충분히 섭취하는 것을 권고한다. 또한 통곡 및 잡곡, 채소류, 콩류, 생선류가 풍부한 식사를 하는 것을 권고한다.³

2) 운동요법

활발한 신체활동과 규칙적인 운동은 심혈관질환의 1차 예방 및 2차 예방에 중요한 비약물적 치료 지침으로 제시되고 있다. 이는 전체 사망률과 심혈관질환에 의한 사망률을 낮추고 위험인자를 개선시키는 것으로 보고되고 있다. 2022년 5판 이상지질혈증 권고안에서는 운동요법을 주당 150~300분의 중강도 (하루 30~60분) 또는 75~150분의 고강도 (하루 25~30분) 유산소 신체활동을 모든 연령대

의 성인에게 권고한다.³

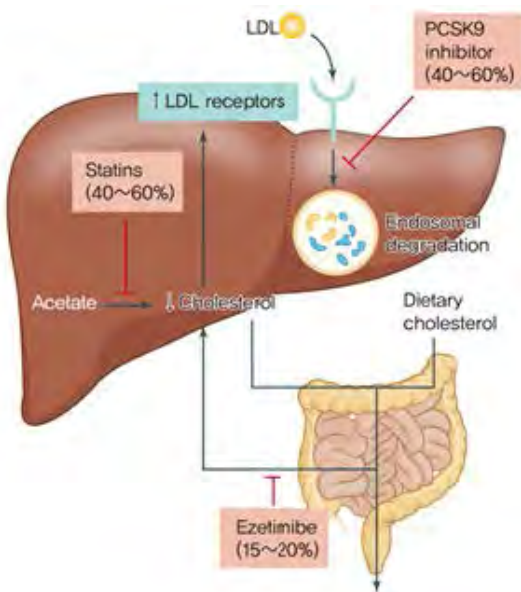
3) 금연, 절주

흡연은 이상지질혈증 및 심혈관질환 위험을 증가시키므로 금연을 강력히 권고하고, 모든 성인은 진료 때마다 흡연 상태에 대해 기록하는 것을 권고한다. 또한 간접흡연도 심혈관계 위험을 증가시키므로 피하도록 권고한다.³

이상지질혈증의 치료에 있어서 중성지방이 높아지지 않는 조건에서 알코올은 하루 1~2잔 이내로 제한하며 가급적 금주할 것을 권고한다. 술을 많이 마실수록 뇌졸중, 관상동맥질환, 심부전 등이 증가한다는 보고가 있다. 금주한 사람이 심혈관질환 발생이 가장 적었고, 술 마시는 사람들은 혈압과 체질량 지수가 증가하였다.³

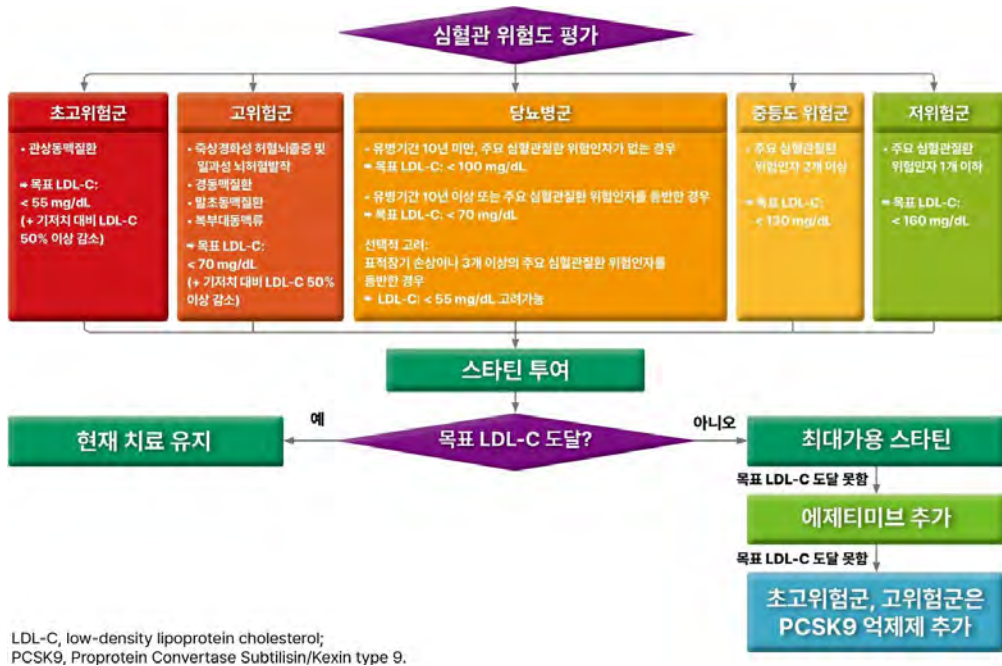
4) 약물 요법

혈중 콜레스테롤 농도가 감소하는 것은 3가지 경로를 통한다. 첫째로 HMG-CoA reductase의 활동이 억제되어 콜레스테롤 합성이 억제되는 경우, 둘째로 소장에서 음식물이나 담즙산의 형태로 존재하는 내인성 콜레스테롤이 소장 세포로 재 흡수되는 것이 억제되는 경우, 셋째로 세포 표면의 LDL 수용체의 발현이 증가하는 경우이다 (그림 4).³



<그림 4> 지질강하제의 작용 기전

약물치료는 심혈관질환 위험도와 LDL 콜레스테롤의 수치를 종합적으로 판단하여 시행 여부를 결정한다. 심혈관질환 위험도는 임상 상황에 맞춰서 분류되며 이에 따라 목표 LDL 콜레스테롤 농도를 제시할 수 있으며 일차 치료 목표는 LDL 콜레스테롤 감소이다. 앞서 소개한 위험군에 따른 분류 후 고콜레스테롤혈증 약물 치료 전략은 다음과 같이 제시할 수 있다 (그림 5).³



<그림 5> 이상지질혈증 치료 전략

스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택약제이며 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다. 스타틴을 투여할 수 없거나 스타틴 내약성이 나쁜 경우에는 에제티미브, 그리고 PCSK9 억제제를 고려할 수 있으며, 병용으로 사용할 수 있다. 또한 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용할 수 있다. 초위험군, 고위험군에서 최대 가용 용량의 스타틴 단독 또는 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다.³

특히 2022년 진료 지침 5판 이후 한국에서 죽상경화성 심혈관질환 환자 3,780명을 대상으로 중강도 스타틴과 에제티미브 병용요법과 고강도 스타틴 단독 요법을 비교한 “the Randomized Comparison of Efficacy and Safety of Lipid-lowering with Statin Monotherapy Vs. Statin/ezetimibe Combination for High-risk Cardiovascular Disease (RACING)” 연구결과를 발표하였다.¹⁰ 3년 동안 주요 심혈관질환 사건 발생에서 중강도 스타틴과 에제티미브 병용요법이 고강도 스타틴과 비교하여 비열등성을 입증하였고 약제 중단 및 안전성 등의 측면에서는 병용요법이 유리함을 보였다.¹⁰ 현재 진료지침에서는 최대가용 스타틴 사용 이후 도달하지 못할 경우 에제티미브를 사

용하는 것으로 되어 있으나, 이 연구를 반영한다면 추후의 진료지침에서 변화가 있을 수 있을 것이다.

최근 PCSK9에 대한 단클론항체인 alirocumab 및 evolocumab 두 종류의 PCSK9 억제제가 European Medicines Agency와 US Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받았다. 최대가용량 (maximal tolerable dose)의 스타틴과 에제티미브 병용요법 최소 4주 이후에도 LDL 콜레스테롤이 목표치까지 충분히 낮아지지 않을 경우 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 및 초고위험군 환자에서 PCSK9 억제제를 병용하여 투여할 수 있다.³

6. 가족성 고콜레스테롤혈증

가족성 고콜레스테롤혈증 (familial hypercholesterolemia)은 상염색체 우성 유전질환으로서 LDLR 유전자 (간혹 PCSK9, ApoB유전자)의 돌연변이에 의해 생긴다. 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 치료하지 않을 경우 남녀 각각 55세와 60세 이전에 관상동맥질환 위험도가 최고 10배 상승한다는 보고가 있기 때문에 조기에 적극적인 지질강화 치료가 중요하다. 임상진단 기준에서 LDL 콜레스테롤 수치, 황색종 같은 신체검사 소견, 조기 관상동맥질환이나 심한 고콜레스테롤혈증의 가족력, DNA 돌연변이를 이용한다. 임상진단 기준 중 Dutch Lipid Clinic Network criteria가 제일 많이 사용된다 (그림 6).³ 치료의 일차 약제는 스타틴이며 흔히 고용량이 사용되는데, 스타틴 단


기준		점수
1) 가족력	1단계 가족에서 조기(남 < 55세; 여 < 60세)관상동맥 또는 다른 혈관 질환이 발생한 경우, 또는 1단계 가족에서 LDL 콜레스테롤 수치 >95 th percentile인 경우	1
	1단계 가족에서 건 황색종이나 각막환이 확인된 경우, 또는 1단계 가족 중 18세 미만에서 LDL 콜레스테롤 수치 >95 th percentile인 경우	2
2) 병력	조기 관상동맥 질환	2
	조기 뇌혈관 또는 말초동맥질환	1
3) 신체검진 소견	건 황색종	6
	각막환 (< 45세)	4
4) LDL 콜레스테롤 수치 (치료 시작 전)	> 8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
	6.5~8.4 mmol/L (251~325 mg/dL)	5
	5.0~6.4 mmol/L (191~250 mg/dL)	3
	4.0~4.9 mmol/L (155~190 mg/dL)	1
5) DNA 분석	LDLR, APOB 또는 PCSK9 유전자의 돌연변이	8

각 조건에서 가장 높은 한 개의 점수만 선택하고, 진단은 점수의 총합으로 아래와 같이 결정함
 'definite'FH: ≥ 9점 'probable'FH: 6-8점 'possible'FH: 3-5점

<그림 6> 가족성 고콜레스테롤혈증 진단: Dutch Lipid Clinic Network Criteria

독요법으로 LDL 콜레스테롤 목표치 도달이 어려울 때가 많아서 에제티미브가 이차 약제로 병용된다. PCSK9 억제제는 최대 내약용량 스타틴/에제티미브 병용요법 후에 목표치에 도달하지 못한 경우 추가할 수 있다. 죽상경화성 심혈관질환이나 주요 위험인자가 있는 가족성 고콜레스테롤혈증 성인 환자의 이상적인 LDL 콜레스테롤 목표치는 55mg/dL 미만으로 고려한다. 죽상경화성 심혈관질환 및 위험인자가 없는 경우라면 LDL 콜레스테롤 목표치를 70mg/dL 미만으로 고려한다.³

맺음말

LDL 콜레스테롤을 낮추면 낮출수록 심혈관계 질환 발생을 줄일 수 있다는 많은 연구 결과가 보고되어, 전 세계적으로 LDL 콜레스테롤에 관해서 “The Lower, The Better” 를 궁극적으로 실천하고자 합의하였다. 이에 국내에서도 위험도군에 따라 LDL 콜레스테롤 목표치를 정하였고, 초고위험군인 관상동맥질환이 있는 환자는 LDL-콜레스테롤을 55 미만과 기저치보다 50% 이상 감소를 목표로 하였다. 기존의 스타틴과 더불어 에제티미브, PCSK9 억제제의 병용 사용으로 보다 적극적인 이상지질혈증에 대한 치료 및 예방을 할 수 있을 것이고, 이로 인한 심혈관질환의 발생 및 사망률을 낮출 수 있을 것으로 기대해 본다. 

참고 자료

1. Grundy SM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1082–e143.
2. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–88.
3. 한국 이상지질혈증 진료지침 제5판, 2022년
4. Baek J, et al. Thirty–six Year Trends in Mortality from Diseases of Circulatory System in Korea. *Korean Circ J* 2021;51:320–332.
5. Lee SH, et al. Two–Sample Mendelian Randomization Study of Lipid levels and Ischemic Heart Disease. *Korean Circ J* 2020;50:940–948.
6. Park JH, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on blood cholesterol profile in the Korean population. *Korean Circ J* 2015;45:141–148.
7. Cannon CP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
8. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
9. Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.
10. Kim B–K, et al. Long–term efficacy and safety of moderate–intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high–intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open–label, non–inferiority trial. *The Lancet* 2022; 400(10349): 380–90.

인터뷰

영국 버밍엄대학교 심혈관학과

그레고리 립(Prof. Gregory Y.H. Lip) 교수

동아대학교병원 순환기내과 박종성 교수

심방세동 및 뇌졸중 고위험 환자에서 최적의 NOAC 치료전략은?



그레고리 립 교수(사진 왼쪽)와 박종성 교수

최근 학회 참석차 한국을 방문한 부정맥 치료의 세계적 권위자인 영국 버밍엄 대학교의 그레고리 립 심혈관 의학 교수(Prof. Gregory Y.H. Lip)와 동아대학교병원 순환기내과 박종성 교수를 만나 아시아 지역의 RWD를 바탕으로 우리나라 심방세동 및 뇌졸중 고위험 환자에서 최적의 NOAC 처방법과 출혈 위험 관리 등 균형 있는 NOAC 치료전략에 대해 들어보았다. <편집자 주>

심방세동은 흔한 부정맥 중 하나로, 일반 인구의 1~2%에서 발생한다. 특히 80세 이상의 환자에서 5~15%라는 유병률을 보이고 있다. 심방세동 환자는 불규칙한 심장 리듬으로 혈전이 생기기 쉽고, 일반인 대비 뇌졸중의 위험도 약 5배 높다. 이를 예방하기 위해선 와파린과 비타민K 비의존성 경구 항응고제(Non-vitamin K antagonists Oral Anticoagulant, 이하 NOAC)를 사용한 항응고 치료가 필수적이다.

NOAC은 기존 표준요법인 와파린 대비 비슷한 뇌졸중 예방 효과 및 낮은 출혈 위험을 입증하면서 국내외 가이드라인에서 심방세동 환자의 뇌졸중 예방요법으로 우선 권고되고 있다. 더 나아가 NOAC은 와파린과 달리 지속적인 항응고수치(INR) 모니터링이 필요하지 않다는 장점이 있다.

이러한 장점이 있음에도 불구하고 국내에서는 NOAC 투여 환자의 30~50%가 허가 외 용량 감량으로 치료받고 있는 것으로 나타났다. 이에 대한부정맥학회는 2022년 ‘심방세동 환자에서의 NOAC 사용 지침’을 개정 발표하며, 최선의 치료 효과를 얻기 위해서는 허가사항에 따라 ‘온라벨(On-Label)’ 용량을 지킬 것을 권고했다.

그레고리 립 교수는 심방세동에 있어 뇌졸중 예방도 중요하지만 그렇다고 뇌졸중을 전부라고 생각해서는 안된다고 말하고 “심방세동 환자를 종합적으로 관리함에 있어 뇌졸중을 ‘예방(Avoid)’하고, 환자의 증상을 잘 ‘관리 및 조절(Better control)’하고, ‘동반질환(Comorbidities)’과 ‘심혈관계 질환(Cardiovascular)’ 위험을 파악하는 ‘ABC’를 반드시 기억해야 한다”고 강조했다.

Q. 최근 국내외 가이드라인에서 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 치료에 NOAC을 권고하고 있다. 요즘 치료 트렌드는 어떻게 되나?

립 교수(이하 립) 기본적으로 심방세동 환자의 뇌졸중 예방에 있어 NOAC이 큰 변화를 가져왔다. NOAC이 출시된 많은 국가에서 진행된 역학조사 결과를 보면 전반적으로 항응고제 사용 비율이 많이 증가했다. NOAC 처방이 늘어남으로써 전체 항응고제 사용도 늘어난 것이다. 아시아 지역을 포함한 세계의 NOAC 관련 최신 트렌드는 출혈 위험이다. 일반적으로 뇌졸중 예방을 위해 항응고제를 복용하면 출혈 위험도도 높아진다고 생각하지만, 실제 데이터를 보면 꼭 그렇지만은 않다. 특히 유의미한 출혈의 경우에는 과거부터 지금까지 빈도가 크게 증가하지 않고 비슷한 수준으로 유지되고 있다. 그 외에도 NOAC과 관련된 다양한 연구가 진행 중이다.

박중성 교수(이하 박) 현재 학회에서 유럽의 가이드라인을 참고해 용량 등을 우리나라 환자의 특성에 맞게 수정하는 연구를 진행 중이다. 이에 따라 우리나라 자체적으로 국내 지침 개정의 근거가 되는 데이터들이 많이 도출되고 있다. 예를 들어 이전 국내 지침에 리바룩사반의 용량 감량 기준에 고령 환자가 포함됐었는데, 작년 발표된 NOAC 사용 지침에서는 제외됐다. 또한 2019 미국심장학회(AHA), 심장협회(ACC), 심박학회(HRC) 가이드라인에서 투석 환자에게 와파린과 아픽사반을 유의해서 사용할 수 있다고 권고되면서 국내 지침도 개정 중에 있다.



그레고리 립 교수

Q. NOAC 처방 환경은 이전에 비해 많이 바뀌었는지?

립 영국의 경우 몇 년 전과 비교했을 때, 심방세동 초진 환자에서 항응고제를 처방하는 경우가 많아졌다. 그 중에서도 처음부터 NOAC을 처방받는 환자의 비율이 높아졌다. 환자 입장에서도 NOAC이 선호되는 옵션이 된 것이다. 또한 의사의 처방 패턴도 변화했다. 처음 NOAC이 도입됐을 당시, 큰 병원에 근무하거나 순환기 내과 전문의들만 NOAC을 처방했으나, 이제는 NOAC의 효과와 안전성이 많이 검증됐기 때문에 가정의학과 등 개원의들도 NOAC을 많이 알고 사용하고 있다.

박 우리나라의 경우 2012년부터 NOAC이 보험이 되기 시작해서 이후 많이 처방하고 있다. 처음에는 주로 대학병원에서 처방이 되다가, 지난 10년간 교육이 많이 되면서 최근에는 개원의들도 많이 처방을 하는 추세다. NOAC 출시 전 항응고치료에 주로 사용되던 와파린의 경우, 두개내출혈 위험이 비 아시아인에 비해 아시아 인구에서 더 높아 개원의들이 처방을 두려워했다. 그러나 NOAC의 안전성과 관련된 데이터가 쏟아지고, 특히 아시아 인구에서 상대적으로 출혈 위험이 낮다는 데이터가 확인되면서 개원가에서도 이를 적극적으로 처방하고 있다. 와파린의 처방 데이터는 시시각각 변하고 있는데, 약 10~20% 정도 줄었을 것으로 판단되며, NOAC과 와파린의 처방 비율은 9:1 정도로 예상된다.

Q. NOAC을 처방할 때 어떤 부분을 염두하시는지?

립 NOAC는 와파린과 달리 항응고 치료와 관리가 수월하다는 장점이 있다. 와파린은 처방 시 주기적으로 혈액응고검사를 통해 INR(International Normalized Ratio) 수치가 적절한 수준으로 관리되고 있는지 확인이 필요하다. 물론 NOAC도 신기능 등 환자의 임상적 지표를 지속해서 확인하고 그 외 다른 위험 요인들에 대해서도 주기적으로 평가해 위험 요인을 파악하며 관리해야 한다. 하지만 주기적인 INR 수치를 와파린처럼 실행할 필요가 없다는 점에서 환자의 편의성이 개선됐다고 볼 수 있다.

박 현재 가장 큰 화두는 NOAC을 허가사항 대로 처방하지 않고 저용량으로 처방하는 것이다. 와파린을 주로 사용할 당시, 동양인이 항응고제를 복용했을 때 출혈 위험이 높다는 연구가 많았기 때문에 아시아권 의사들에게는 출혈에 대한 공포가 있다. 최근 NOAC을 저용량으로 복용했을 때 뇌졸중과 사망 위험이 증가한다는 사실이 충분히 알려졌음에도, 굳어진 관행이 잘 안 바뀌는 것 같다. 또한 허가사항과 지침을 통해 특정 기준에 부합하는 환자에게 용량 감량이 권고되고 있으나, 이 기준을 안 맞추는 경우도 있다. 나이, 몸무게, 혈청 크레아티닌 기준 중 두 가지 이상을 만족해야 감량용량으로 처방이 가

능한데, 실제로는 한 가지 기준만 만족해도 감소를 하는 ‘오프라벨(off-label)’ 처방 사례가 많다. 그나마 최근에는 많은 교육을 통해 줄어드는 추세다.

Q. NOAC을 통한 항응고 치료에서 나타날 수 있는 대표적인 이상반응과 주의사항은 무엇인가?

답 환자들에게 항응고제를 처방할 때 몇 가지 주의사항에 대한 교육이 필요하다.

첫 번째로 NOAC은 반감기가 짧다. 다시 말해, 신체 내에서 유지되는 기간이 길지 않기 때문에 복용 주기를 놓치면 뇌졸중 예방 효과를 충분히 누릴 수가 없어서 주의해야 한다.

두 번째로는 적정 용량을 복용하는 것이 굉장히 중요하고, 세 번째로 신장 기능에 대해서도 주의하여 모니터링이 필요하다.

무엇보다 NOAC을 비롯한 항응고제를 처음 처방할 때 환자의 출혈 가능성을 주의해야 한다. 항응고제를 복용한다고 해서 무조건 출혈이 생기는 건 아니지만, 기존에 출혈 가능성이 있는 환자가 항응고제를 복용하게 되면 출혈 위험이 높아지기 때문이다. 따라서 치료 시 출혈의 위험이 있는 환자를 명확하게 구분할 필요가 있다.



박종성 교수

Q. NOAC 안전성 평가에 있어 RWD가 갖는 의미는 무엇인가?

답 무작위 배정 임상연구(Randomized Controlled Trial, 이하 RCT)의 경우, 약제가 허가받고 처방이 되기 위해 이루어지기 때문에 참여 가능한 환자의 기준이 명확하다. 그러나 실제 임상 현장에서는 그보다 다양한 유형의 환자들에게 사용되다 보니 RCT에 포함되지 않은 환자군도 존재한다. 여기서 RWD가 RCT에서 확인한 내용을 추가적으로 보완하는 역할을 한다. 다만 RWD가 중요하긴 하지만, RWD는 절대 RCT를 대체할 수는 없다. 약제의 효과를 입증하는 데는 통제된 상황에서 이루어진 비교가 가장 중요하고 권위있는 근거고, RWD는 이를 다시 한번 검증하고 확인해주는 역할을 한다고 이해하면 된다.

최근 유럽, 미국 등 서구의 데이터뿐 아니라 아시아 지역에서도 데이터가 많이 만들어지며, NOAC 간의 상대적인 효과가 계속해서 검증되고 있는데 일관되게 좋은 예후를 보이는 것으로 확인된다. 한국의 건강보험심사평가원의 데이터를 포함해 대만, 홍콩의 보험 청구 데이터에서도 유사한 결과가 나오고 있다.

Q. NOAC 제제들을 비교한 연구가 있다고 하는데?

립 프랑스, 독일, 영국, 미국 등 4개국의 5개 보험 청구 데이터를 동일한 양식으로 취합해 실제 임상현장에서 제제들이 어떤 효과가 있는지 비교·분석을 진행한 적 있다. 바로 ‘CORAZON’ 연구다. NOAC에서 가장 널리 사용되는 제제이는 △아픽사반 △리바룩사반 △다비가트란 △에독사반 등 4가지가 있다.

분석 결과, 전신색전증 예방 효과는 4가지 NOAC간 거의 유사했다. 눈에 띈 점은 아픽사반의 위장관 출혈 위험이 다른 3개의 NOAC 보다 훨씬 더 적었다는 점이다. 이미 각 약제의 허가 임상 당시 다른 3개의 NOAC을 고용량으로 사용했을 때 위장관 출혈이 와파린 보다 많이 발생한다고 보고된 바 있다.

하지만 아픽사반의 경우 고용량을 사용해도 출혈 위험이 높아진다는 점이 확인되지 않았다. 그 특성이 이번 CORAZON 분석을 통해 실제 임상 환경에서 다시 한번 확인된 것이다. 이를 통해 다른 NOAC에 비해 아픽사반으로 치료받은 환자의 위장관 출혈 위험이 낮은 것을 알 수 있다.

박 국내 상황도 비슷하다. 기본적으로 RCT에서 증명이 됐고, 우리나라 환자에게도 이와 유사한 효과를 가지는 것으로 확인됐다. 실제 우리나라 학회 지침에서도 전체 출혈 위험에 대해서는 특정 성분을 권고하고 있지는 않지만 위장관 출혈의 위험이 높은 환자에게 아픽사반을 쓸 것을 권고하고, 관행도 그렇게 바뀌어 가고 있다.

Q. 마지막으로 추가하고 싶은 말씀이 있다면?


립 NOAC의 등장으로 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 양상이 완전히 달라졌다. NOAC 처방을 통해 항응고 치료를 하는 데 있어 허가사항과 지침을 따르는 것이 효과와 안전성 측면에서 최고의 혜택을 누릴 수 있는 방법이라는 점을 강조하고 싶다.

무엇보다 뇌졸중 예방이 심방세동 환자 관리의 전부가 아니라, 여러 가지 측면 중 하나라는 점을 말씀드리고 싶다. 이처럼 심방세동 환자를 종합적으로 관리하는 것을 ABC 치료라고 한다. 여기서 A는 항응고 치료를 통해 뇌졸중을 예방하는 것(Avoid stroke with anticoagulation), B는 심박수나 리듬 등 환자의 증상을 잘 관리하고 조절하는 것(Better symptom control), C는 환자의 동반질환이나 심혈관계 질환의 위험을 파악해 관리하는 것(Comorbidities/Cardiovascular risk factor management)을 의미한다. 이는 ABC 만큼 간단하고 쉽게 관리할 수 있다는 의미기도 하다. 현재 아시아·태평양부정맥학회(APHRS, Asia Pacific Heart Rhythm Society) 가이드라인에서도 ABC 경로 대로 종합적으로 심방세동을 관리하는 것이 중요하다고 권고하고 있다.

박 우리나라의 경우 ABC 치료는 내과, 심장내과를 중심으로 이제 막 전파되고 있는 상황이다. 내과 의사 말고도 다른 과들의 의사들에게도 잘 전파돼야 한다고 생각한다.

또한 우리나라 국민 특성상 스스로의 판단 하에 약 복용을 중단하는 경우가 있다. 치아에서 피가 나

거나 피멍이 들면 임의로 약을 중단해 하루 2회 복용해야 하는데 한 번만 먹거나, 심지어 3개월치를 나눠서 1년씩 먹는 경우도 있다. 처방 용량을 지키지 않으면 추가적인 사건이 많아지고, 나중에 뇌경색으로 이어질 수 있어 주의가 필요하다.

더 나아가 많은 환자들이 의사와 상의 없이 임의로 소염 진통제, 아스피린, 오메가3 등을 함께 복용하는 경우가 종종 있는데, 약물 간 상호작용으로 출혈 위험이 높아질 수 있기 때문에 주의가 필요하다. 마지막으로 내과 의사에 그치지 말고, 협업하는 선생님이나 환자들에게도 유의사항을 공유하고, 권고 사항에 맞춰 약을 처방, 복용하는 문화가 정착돼야 한다고 생각한다. 

최윤수기자jjysc0229@yakup.com

약물 작용원리



이 윤 정
단국대학교 약학대학

미국 오하이오주립대학교 약학대학 학사
미국 오하이오주립대학교 약학대학 PharmD
성균관대학교 약학대학 박사
미국 일리노이대학교-시카고 대학병원 전공약사 수료
● 단국대학교 약학대학 교수



이상지질혈증 치료약물의 작용원리

Key Note

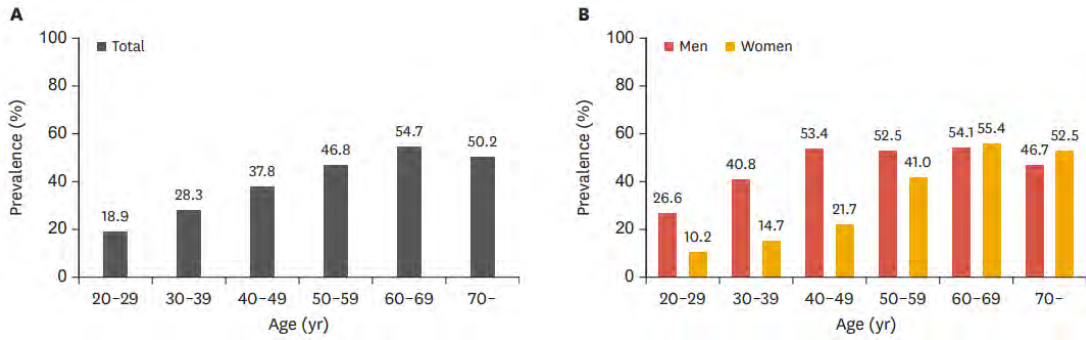
- 이상지질혈증의 치료는 심혈관질환 발생을 낮출 수 있다는 근거가 있는 약물을 우선적으로 선택해야 한다. 국내외 가이드라인에서 이러한 근거를 기반으로 우선 권장하는 약물은 스타틴, ezetimibe, PCSK9 억제제 계열 약물이다.
- 스타틴 사용에 의한 혈당 상승과 당뇨병 위험은 존재하지만, 이러한 부작용의 위험 보다 스타틴 사용에 의해서 얻을 수 있는 심혈관 질환 예방 효과가 훨씬 더 크고 중요하기에, 금기사항이 없는 한 이상지질혈증 환자에서 스타틴 치료는 적극적으로 이뤄져야 한다.
- Ezetimibe는 식이 콜레스테롤 섭취가 없는 상황에서도 효과적인데, 이는 담즙에서 분비된 콜레스테롤의 재흡수도 억제하기 때문이다. Ezetimibe의 작용을 통해 간으로 전달되는 콜레스테롤 양이 감소되며, 임상적으로는 주로 LDL 콜레스테롤 수치 감소로 이어지고, 혈중 콜레스테롤의 제거에 도움이 되는 LDL 수용체 수도 증가한다.
- PCSK9는 단백질분해효소라서 LDL 수용체의 수를 조절하여 간접적으로 LDL 콜레스테롤 수치를 조절하는 역할을 한다. LDL 입자가 LDL 수용체에 도달하기 전 PCSK9과 결합하게 되면, LDL 입자와 LDL 수용체 복합체가 엔도솜 내에서 분리되는 과정이 억제되고, 곧바로 리소좀에 들어가 분해된다

I. 개요

전 세계적으로 가장 많은 사망의 원인을 차지하는 심혈관질환의 주요 위험요인 중 하나인 이상지질혈증은 한국인들의 사회환경적 및 생활습관 요인의 변화와 빠르게 진행되는 고령화에 따라 유병률이 꾸준히 증가하고 있다. 2016~2018년 기준 국내 20세 이상 남성과 여성의 이상지질혈증 유병률은 각각 45.6%와 31.3%였으며, 유병률은 나이에 따라 증가하였다<그림 1A>.

혈중 지질 농도는 연령 뿐 아니라 성별에 따라서도 다르며, 특히 여성의 경우 폐경 여부에 따라서도 차이가 크게 난다. 20~40대에서는 남성의 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤이 더 높지만, 50세를 기점으로 여성의 콜레스테롤 수치가 더 높아지게 되며, 이는 성별 유병률 차이에도 영향을 미친다<그림 1B>.

이상지질혈증은 고LDL 콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 또는 저HDL 콜레스테롤혈증인 경우 및 과거 의사진단이나 지질강하제를 복용하는 경우로 정의할 수 있다<표 1>. 여러 역학연구를 통해 LDL 콜레스테롤이 관상동맥질환 등의 심혈관계질환의 주요한 위험인자이고, LDL 콜레스테롤 강하는 심혈관질환 발생을 감소시킬 수 있음이 밝혀졌다. 따라서 이상지질혈증의 진단과 더불어 적극적인 치료가 중요한데, 국내에서는 2018년 이상지질혈증으로 진단받은 1,155만명 중 769만명(66.6%)



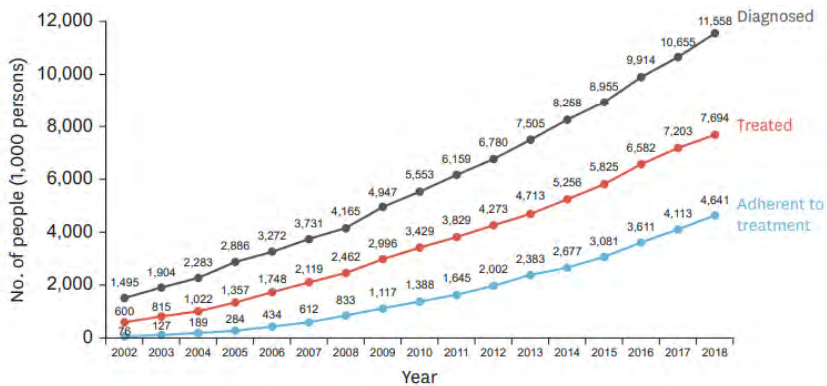
<그림 1> 연령, 성별에 따른 이상지질혈증 유병률(자료원: 국민건강영양조사 2016-2018)

[출처: Cho SMJ et al. J Lipid Atheroscler. 2021 May;10(2):202-209.]

<표 1> 한국인의 이상지질혈증 분류 기준

총콜레스테롤 (mg/dL)		중성지방 (mg/dL)	
높음	≥240	매우 높음	≥500
경계	200-239	높음	200-499
적정	<200	경계	150-199
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)		HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	
매우 높음	≥190	낮음	≤40
높음	160-189	높음	≥60
경계	130-159		
정상	100-129		
적정	<100		

이 치료를 받았고, 464명(40.2%)이 치료에 순응도를 보이고 있기 때문에, 보다 적극적인 치료와 더불어 복약이행도가 강조될 필요가 있다<그림 2>.

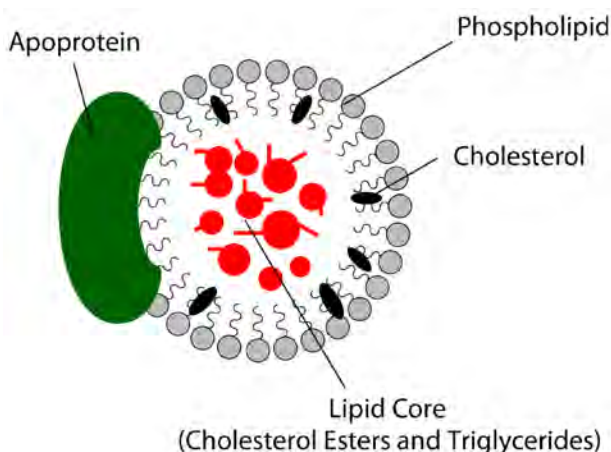


<그림 2> 국내 성인의 이상지질혈증 진단과 치료율

[출처: Cho SMJ et al. J Lipid Atheroscler. 2021 May;10(2):202-209.]

II. 체내 지단백과 콜레스테롤의 대사 과정

이상지질혈증 치료제의 작용 기전을 설명하기 앞서 체내 지단백(lipoprotein)의 종류와 대사 과정에 대해 간략히 기술하고자 한다. 콜레스테롤과 중성지방 등의 지질은 수불용성이기 때문에 지단백과 함께 운반되어야 한다. 이러한 지단백은 소장으로 흡수되는 식이성 지질의 흡수 및 수송, 간에서 말초 조직으로의 지질 수송, 말초 조직에서 간 및 장으로의 지질 수송(콜레스테롤 역방향 수송)에 중요한 역할을 한다. 지단백은 주로 콜레스테롤 에스테르 및 중성지방의 비극성 지질로 이뤄진 소수성(hydrophobic) 중심부와 인지질(phospholipid), 유리 콜레스테롤 및 아포지단백으로 이뤄진 친수성(hydrophilic) 막으로 구성되고<그림 3>, 지단백은 크기, 지질 구성 및 아포지단백에 따라 킬로미

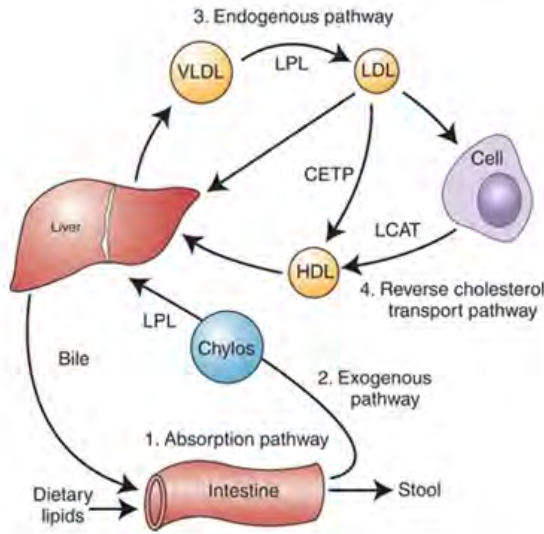


<그림 3> 지단백질의 전형적인 구조

[출처: Chaudhary J et al. Int J Mol Sci. 2019 Dec 15;20(24):6327.]

크론(chylomicron, 암죽미립), 초저밀도 지단백(very-low-density lipoprotein, VLDL), 중간밀도 지단백(intermediate-density lipoprotein, IDL), 저밀도 지단백(low-density lipoprotein, LDL), 고밀도 지단백(high-density lipoprotein, HDL), 및 지단백질(a) (lipoprotein(a), Lp[a]) 등으로 나뉜다.

이러한 주요 지단백의 대사과정은 크게, 지질 흡수 경로, 외인성 경로, 내인성 경로, 역 콜레스테롤 수송 경로로 나눌 수 있다<그림 4>. 지질 흡수 경로에서는 식이에 의해 섭취된 지방이 췌장의 lipase에 의해 분해되어 양친매성(amphipathic) 지질이 되고, 이는 장 내강에서 담즙산과 함께 마이셀(micelle)이라는 큰 응집체를 형성한다. 지질 흡수는 마이셀이 장 점막에 접촉할 때 발생되며, 일부는 수동 전달 과정을 통해 흡수될 수 있고, 일부는 NPC1L1 (Niemann Pick Cell 1 Like 1) 수송 단백질과 같이 특정 수송체에 의해 촉진될 수도 있다. 흡수된 지질은 장 세포에서 재에스테르화되어 중성지방 및 콜레스테롤 에스테르를 형성하고, 이들은 chylomicron으로 포장된다.



<그림 4> 주요 지단백질의 대사과정

[출처: Lipids and Lipoproteins. Basicmedical Key. Available from: <https://basicmedicalkey.com/lipids-and-lipoproteins/>]

외인성 경로는 식이에 의해 섭취되는 경로로, 식이의 지방에 의해 새로 합성된 chylomicron의 중성지방이 lipoprotein lipase (LPL)에 의해 가수분해되고, 이에 의해 생성된 유리 지방산과 글리세롤은 세포에 흡수되어 에너지원으로 사용된다. Chylomicron이 지방 분해되는 과정에서 주로 중성지방을 포함한 지질과 아포지단백은 HDL로 이동하고, chylomicron은 식사 후 몇시간 내에 chylomicron 잔여 입자로 전환된다. Chylomicron 잔여물은 간 세포 표면에 있는 LDL 수용체 및 관련 수용체에 의해 재빨리 간으로 흡수되고, 간에서 chylomicron 잔여물은 유리 지방산, 유리 콜레스테롤, 그리고 아미노산으로 분해된다.

내인성 경로는 간에서 합성되는 경로로, 간에서 콜레스테롤과 중성지방은 VLDL 입자로 포장되어 혈액으로 보내진다. VLDL의 중성지방은 LPL에 의해 가수분해되어 유리 지방산을 생성하여 지방 조직에 저장하고 심장 및 골격근과 같은 조직에서는 산화를 가능하게 한다. 중성지방이 고갈되면 잔류물인 IDL이 생성되고, 그 중 일부는 간세포로 직접 세포내 이입을 겪게 된다. 나머지는 간 지질분해효소 (lipase)에 의해 매개되는 중성지방의 추가 제거에 의해 LDL로 전환된다. LDL은 LDL 수용체에 의해 제거되거나 동맥벽으로 들어가 죽상동맥경화반 및 실혈관질환의 발병을 일으킬 수 있다.

역 콜레스테롤 수송 경로는 신체가 말초 조직에 있는 과도한 콜레스테롤을 제거하여 간으로 전달하는 기전으로, 이 과정에 관여하는 주요 지단백은 HDL 콜레스테롤이다. HDL 콜레스테롤은 동맥 세포벽이나 기타 간외 조직에서 간으로 콜레스테롤과 인지질을 운반하는 역할을 한다. 간으로 돌아온 콜레스테롤은 타 조직으로 재분배 되거나 담즙으로 배설될 수 있다. 이렇게 여러 시스템이 함께 작용하여 체내 콜레스테롤 항상성이 유지되고, 이 항상성에 균형이 무너졌을 때 이상지질혈증이 발생할 수 있게 된다.

III. 주요 치료약물의 종류와 작용기전

이상지질혈증의 치료약물은 한 종류의 콜레스테롤에만 영향을 미치지 않고, 여러 콜레스테롤 수치에 동시에 영향을 미친다. 다만 주된 영향과 사용 용도에 따라 본 고에서는 주로 동맥경화성 콜레스테롤 감소를 유발하는 약물과 중성지방 감소를 유발하는 주요 약물로 나눠 서술하고자 한다. 이상지질혈증 치료에는 아래 약물의 사용과 더불어 체중 감소, 식이 조절, 신체 활동 증가, 금연, 알코올 제한 등의 생활습관 교정이 병행되어야 한다.

1. 주로 동맥경화성 콜레스테롤 감소를 유발하는 약물

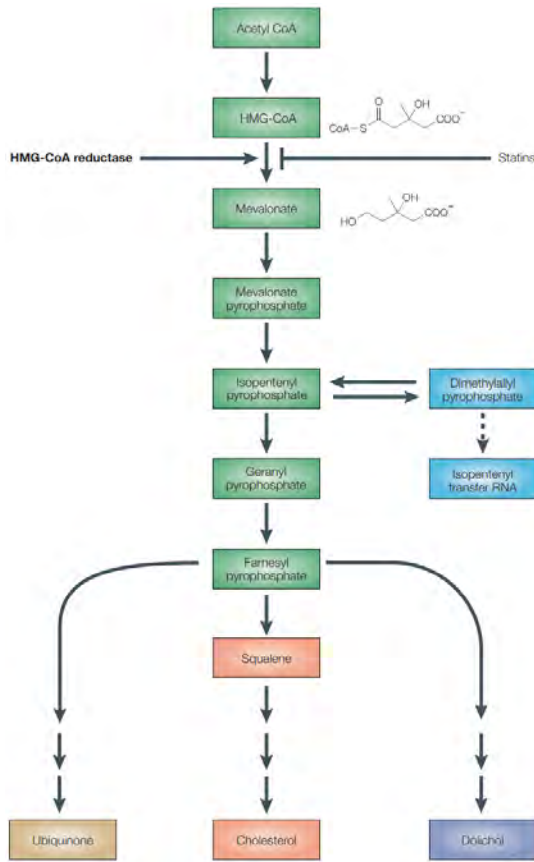
이상지질혈증의 치료는 단순히 콜레스테롤 감소(또는 HDL 콜레스테롤의 경우 상승)가 목적이 아니라 이를 통해 심혈관질환 발생을 낮출 수 있다는 근거가 있는 약물을 우선적으로 선택해야 한다. 국내외 가이드라인에서 이러한 근거를 기반으로 우선 권장하는 약물은 스타틴, ezetimibe, PCSK9 억제제 계열 약물이다. 담즙산 결합수지는 근거는 부족하지만 제한적으로 사용될 수 있으며, bempedoic acid는 신약으로 아직 국내에서는 미승인 상태이다.

1) 스타틴(statin; HMG-CoA 환원효소 억제제)

스타틴, 또는 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소 억제제는 국내외 가이드라인에서 이상지질혈증 치료에 가장 우선적으로 권장되는 약물로, 부작용이 상대적으로 덜하고 LDL 콜레스테롤 감소 능력이 탁월하며, 항죽상경화(antiatherogenic) 작용에 의한 심혈관질환 감소 효과가 뚜렷하다. 스타틴은 간에서의 콜레스테롤 생합성의 과정 중 HMG-CoA가 mevalonate로 전환되는 과정을 억제하여 콜레스테롤 합성을 감소시킨다<그림 5>. 콜레스테롤 생합성 과정에서 HMG-CoA에서 mevalonate로의 전환이 속도 조절 단계(rate-limiting step)이며, 추후 콜레스테롤 합성 과정의 중간체 보다 hydroxymethylglutarate (HMG)는 수용성이며 다른 대사과정으로도 분해가 가능하기 때문에 잠재적 독성이 있는 전구체가 축적되지 않는다는 장점을 가지고 있다.

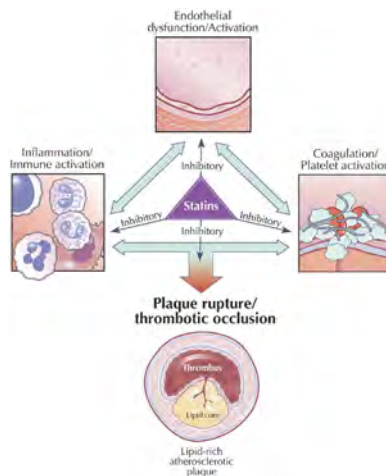
스타틴의 항죽상경화 효과는 지질 강하 효과에 의한 것만은 아니며, 스타틴의 혈소판 억제 효과, 항혈전 효과, 섬유소용해 증가, 응고인자에 대한 영향, 조직인자, 혈액 점성 및 혈류에 대한 효과, 백혈구 부착성 감소, 내피 기능 향상, LDL 콜레스테롤 산화 억제, 혈중 염증 표지자의 감소, 그리고 지질 함량 감소, 대적혈구 및 T 림프구 수 감소, 그리고 맥관성 평활근세포 성장 감소에 의한 죽상경화 플라크 안정화 등 스타틴이 가지고 있는 다면발현(pleiotropic) 효과에 의함이다. 스타틴의 이러한 효과 중 염증/면역 활성화 억제, 내피 기능 장애 억제, 응고/혈소판 활성화 억제 및 플라크 파열/혈전 폐색 억제 기능은 특히 급성관상동맥증후군 등의 심혈관 질환 예방에 도움을 준다<그림 6>.

스타틴의 이상반응으로는 소화장애, 속쓰림, 복통, 근(육)병증 등의 근육 부작용, 당뇨병 발생 등이



<그림 5> 콜레스테롤 생합성 과정과 스타틴의 작용기전

[출처: Tobert JA. Nat Rev Drug Discov. 2003 Jul;2(7):517-26.]



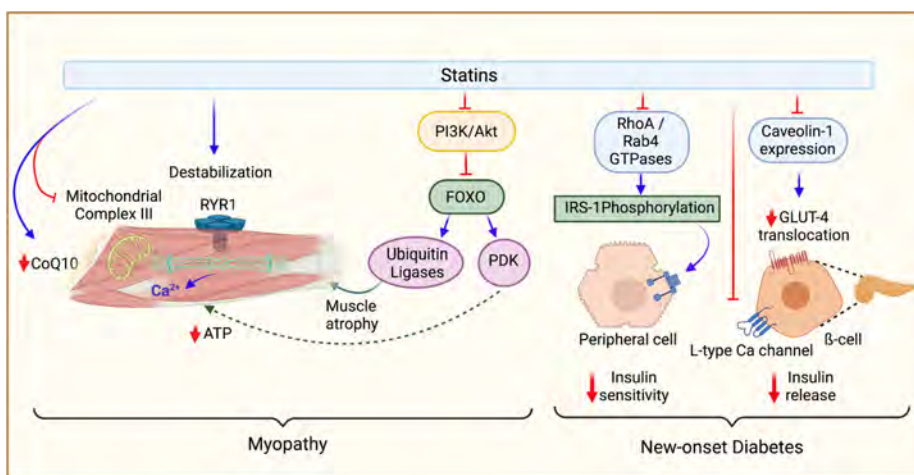
<그림 6> 심혈관 질환 예방에 도움이 되는 스타틴의 다면발현 효과

[출처: Ray KK et al. J Am Coll Cardiol. 2005 Oct 18;46(8):1425-33.]

나타날 수 있으며, 드물지만 치명적인 간 독성, 근육 독성(횡문근융해)에 특별히 유의가 필요하다. 따라서 스타틴 치료 중 이유 없는 피로감, 식욕 감소, 복통, 짙은 색 소변, 황달 등 간손상이 의심되는 증상이 나타난다면 AST/ALT 등 아미노전달효소(transaminase)의 상승이 있는지 여부를 확인하는 간기능검사를 즉시 시행하는 것이 필요하다. 또한 활동성 또는 만성 간질환이 있는 환자에게는 스타틴이 금기되며, 임신부에게도 태아에 미칠 수 있는 최기형성 가능성 때문에 금기사항이다.

스타틴 관련 근육 부작용(statin-associated muscle symptoms, SAMS)은 스타틴 복용 환자의 10~25%가 겪는다고 보고되며, 환자의 스타틴 복용 중단으로 흔히 지목된다. 이 중 근육통이 가장 많이 보고된 근육 부작용이며, 허벅지 등의 큰 근육에 나타나는 근육의 통증, 약화, 또는 경련을 말한다. 근육 부작용 중 가장 우려되는 것은 골격근의 급속한 분해로, 손상된 근육 조직에서 방출되는 미오글로빈(myoglobin)에 의해 급성 신장 손상까지 발생할 수 있다. 이러한 근육 부작용은 주로 스타틴 치료 후 감소된 CoQ10 생성으로 인해 발생하는데, 감소된 CoQ10은 미토콘드리아 호흡을 감소시켜 골격근 세포에서 ATP 생성을 감소시킨다. 근병증은 또한 RYR1 (ryanodine receptor 1)의 불안정한 활성화에 의해 유발되어, 악성 고열증과 유사한 병리학에서처럼 과도한 칼슘 방출로 이어질 수 있다. 또한 스타틴에 의한 세포 내 신호 전달 경로인 PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)/Akt의 억제제는 FOXO (forkhead box class O) 단백질의 활성화를 유도하여 ubiquitin ligases 및 PDK (pyruvate dehydrogenase kinase)의 핵 발현을 증가시킬 수 있으며, 둘 다 근육 위축을 유발할 수 있다<그림 7>.

스타틴 사용은 당뇨병 발생 위험을 높인다고 보고되었는데, 이전 임상연구들에서는 스타틴 투여에 의해 당뇨병 발생 위험이 평균 9~13% 증가되었다. 스타틴 유발 당뇨병에는 여러 기전이 있는데, 췌장 베타 세포의 인슐린 분비는 스타틴 매개 GLUT-2 수송체의 하향 조절에 의해 손상될 수 있다. 또한 췌장 베타 세포에서 콜레스테롤 고갈에 의한 막(membrane) 변성으로 인한 L형 칼슘 채널의 억제는 췌장에서 인슐린 분비 장애를 유발할 수 있다. 또한 여러 기전에 의한 인슐린 저항성도 유발할 수도 있



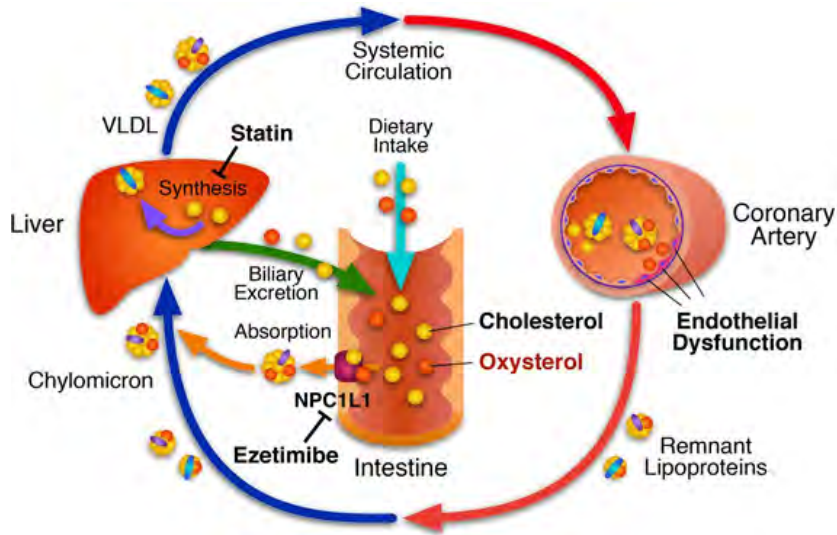
<그림 7> 스타틴 이상반응의 기전

[출처: Patel KK et al. Eur J Pharmacol. 2022 May 5;922:174906.]

는데, 스타틴에 의한 RhoA 및 Rab4 GTPase의 프레닐화(prenylation) 억제는 IRS-1 인산화가 억제에 의해 하류 인슐린 신호 전달 경로가 억제될 수 있다. 또한 스타틴에 의한 caveolin-1 발현의 하향 조절은 세포막으로의 GLUT-4 수송체 전위를 감소시킬 수 있다<그림 7>. 이처럼 스타틴 사용에 의한 혈당 상승과 당뇨병 위험은 존재하지만, 이러한 부작용의 위험보다 스타틴 사용에 의해서 얻을 수 있는 심혈관 질환 예방 효과가 훨씬 더 크고 중요하기에, 금기사항이 없는 한 이상지질혈증 환자에서 스타틴 치료는 적극적으로 이뤄져야 한다.

2) Ezetimibe

Ezetimibe는 2-azetidinone 유도체로 소장 솔가장자리(용모막, brush border)의 NPC1L1 수송 단백질에 작용하여 식이 콜레스테롤이나 담즙산의 형태로 장으로 분비되는 내인성 콜레스테롤이 소장으로 재흡수되는 것을 억제한다<그림 8>. 내인성 콜레스테롤은 장-간 순환을 통해 흡수되는 콜



<그림 8> Ezetimibe와 스타틴 약물의 작용 기전

[출처: Takase S et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 Feb;37(2):350-358.]

레스테롤인데, 이는 소장에서 흡수되는 콜레스테롤의 약 2/3를 차지하고 있으며, ezetimibe는 이의 재흡수를 억제하여 배출시키는 작용을 한다. Ezetimibe는 식이 콜레스테롤 섭취가 없는 상황에서도 효과적인데, 이는 담즙에서 분비된 콜레스테롤의 재흡수도 억제하기 때문이다. Ezetimibe의 작용을 통해 간으로 전달되는 콜레스테롤 양이 감소되며, 임상적으로는 주로 LDL 콜레스테롤 수치 감소로 이어지고, 혈중 콜레스테롤의 제거에 도움이 되는 LDL 수용체 수도 증가한다. 이러한 작용은 스타틴계 약물 작용과 상호 보완적이다. 식이에 더해 ezetimibe 단독 사용시 LDL 콜레스테롤은 약 15~20% 감소하며, HDL 콜레스테롤은 소폭 증가하며 중성지방도 소폭으로 감소한다. 스타틴에 추

가하며 ezetimibe 사용시 스타틴 단독 사용보다 ezetimibe에 의한 LDL 콜레스테롤이 약 20% 이상 감소한다. IMPROVE-IT 연구에서는 급성관상동맥증후군 환자들을 대상으로 simvastatin 40 mg 단독치료에 비해 simvastatin 40 mg + ezetimibe 10 mg을 병용한 군에서 LDL 콜레스테롤 감소 뿐 아니라 주요 심혈관 사건 발생이 유의하게 감소하여(34.7% vs 32.7%) ezetimibe 병용 투여에 의한 임상적인 예후 개선을 보여주었다. 따라서 한국지질·동맥경화학회 가이드라인에서는 최대가용 스타틴 사용으로도 목표 LDL 콜레스테롤에 도달하지 못한 환자에서 스타틴에 추가할 약물로 ezetimibe를 우선 권장하고 있다. 반면 ezetimibe 단독 치료는 일차 고콜레스테롤혈증 환자 중 스타틴 사용이 금기이거나 스타틴에 불내성이 있어 사용이 어려운 경우에 고려한다.

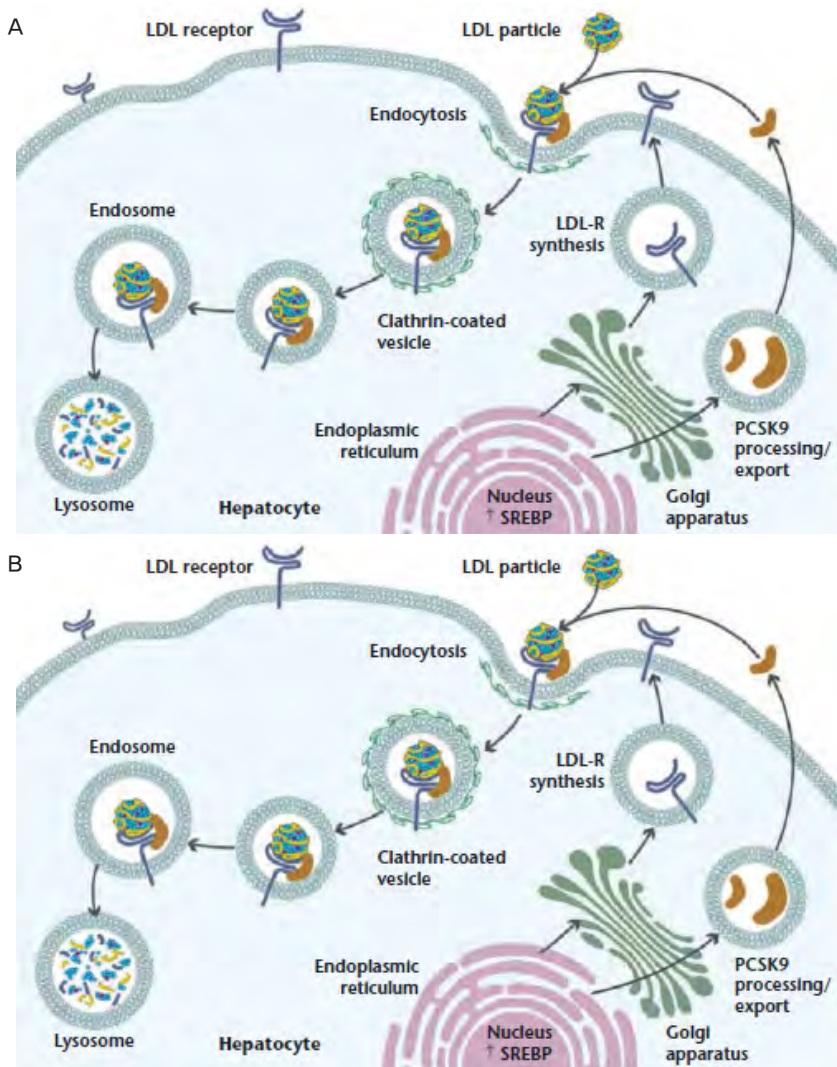
Ezetimibe의 대사체도 활성화된 약리학적 효능을 가지며, ezetimibe는 체내 흡수 후 1~2시간째에 최대 농도에 도달한다. 반감기는 약 22시간이며, 78%는 대변으로, 나머지는 소변으로 배설된다. 간 기능이 저하된 환자에서는 ezetimibe의 혈중 농도가 약 2~4배가 된다는 보고가 있기에, 심한 간 기능 저하 환자에서는 사용이 금기된다. Ezetimibe의 흔한 부작용으로는 복통, 설사, 고창 등의 위장관계 증상 및 피로감이 있으며, 흔하지 않은 부작용으로는 소화불량, 위식도 역류, 식욕 감소, 관절통, 근육 연축, 흉통 등이 있다.

3) PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 억제제

혈중 LDL 콜레스테롤 농도 조절은 주로 간세포 표면에 분포되어 있는 LDL 수용체에 의해 이뤄진다. LDL 수용체는 매일 혈액내 순환되는 LDL 입자의 70%까지를 제거하는 역할을 한다고 알려져 있다. LDL 수용체는 간 세포 표면에서 LDL 입자를 끌어당기는 막횡단 단백질(transmembrane protein)이다. LDL 입자가 (PCSK9 결합 없이) LDL 수용체에 결합하면 이 복합체는 클라트린(clathrin)으로 코팅된 구멍을 통해 간세포로 들어가 엔도솜(endosome)으로 변환된다. 엔도솜 내에서 LDL 입자와 LDL 수용체는 분리되고, LDL 수용체는 세포 표면으로 이동되어 재활용되고, LDL 입자는 리소좀(lysosome)으로 들어가 분해된다<그림 9B>. LDL 수용체는 수명 주기 동안 약 150회 재활용된다고 알려져 있다.

PCSK9는 단백분해효소로서 LDL 수용체의 수를 조절하여 간접적으로 LDL 콜레스테롤 수치를 조절하는 역할을 한다. LDL 입자가 LDL 수용체에 도달하기 전 PCSK9과 결합하게 되면 LDL 입자와 LDL 수용체 복합체가 엔도솜 내에서 분리되는 과정이 억제되고, 곧바로 리소좀에 들어가 분해된다<그림 9A>. 따라서 PCSK9은 LDL 수용체의 조기 분해를 일으켜 LDL 수용체 수를 감소시키고, 이를 통해 간으로 되돌아가는 LDL 콜레스테롤을 감소시켜 혈청 LDL 콜레스테롤 수치를 증가시키게 된다.

현재 승인받은 PCSK9 억제제인 alirocumab (프랄런트)과 evolocumab (레파타)은 완전 인간 단일클론 항체(mAb)로 유리 PCSK9에 결합하여 PCSK9이 LDL 수용체에 결합하는 것을 억제한다 [그림 9B, 우측 상단에 빨간색 mAb]. 유리 PCSK9의 감소는 LDL 수용체 재활용 증가와 간세포 표면의 LDL 수용체 밀도 증가를 일으키며, 이로 인해 순환하는 LDL 콜레스테롤을 현저하게 감소시킨



<그림 9> LDL 수용체의 수명 주기와 PCSK9: (A) PCSK9의 역할, (B) PCSK9 억제제의 영향

[출처: Roth EM et al. Rev Cardiovasc Med. 2018;19(S1):S31-S46.]

다. PCSK9 단일클론항체는 PCSK9에 매우 특이적이므로 PCSK9과만 상호작용하기 때문에 생물학적 주사제 등을 포함한 다른 약물과의 약물-약물 상호작용 위험성이 적다. 또한 단일클론 항체가 분자량이 큰 단백질이기 때문에, 온전한 혈액-뇌 장벽을 통과할 염려가 없다. 단일클론 항체는 그물내피계에 의해 펩타이드와 아미노산으로 대사되기 때문에 간이나 신장으로의 대사 또는 배출이 이뤄지지 않아 간, 신장 장애 환자에게도 사용이 가능하다.

PCSK9 억제제는 스타틴과 병용 또는 단독 투여 시 LDL 콜레스테롤을 위약에 비해 55~75% 감소하고, ezetimibe에 비해 50% 이상 감소하였다. 또한 콜레스테롤 감소 효과 뿐 아니라 심혈관계 사

건 감소에 대한 연구도 확인되었으며, LDL 콜레스테롤을 낮추는 치료 효과가 충분치 않아 추가적인 LDL 콜레스테롤 강하가 필요하다거나, 기존 약물을 사용할 수 없는 사람에서 PCSK9 억제제를 통한 LDL 콜레스테롤 강하 및 심혈관계 위험도 경감을 시도할 수 있다. 한국지질·동맥경화학회 가이드라인에서는 이상지질혈증 치료로 최대가용 스타틴에 ezetimibe를 사용하고 있는 환자 중 목표 LDL 콜레스테롤에 도달하지 못한 초고위험군, 고위험군 환자는 PCSK9 억제제를 추가할 것을 권고하고 있다.

PCSK9 억제제는 두 약물 모두 피하주사로 2주 또는 4주마다 투여하며, 투여 전에는 약물의 냉장 보관이 필수적이다. 투여 중 경미한 주사부위 이상반응이 있을 수 있으며, 비인두염, 상기도감염, 발진, 요통, 관절통 등이 보고되기도 하였다.

4) 담즙산 결합수지(Bile acid-binding resin, bile acid sequestrants, BAS)

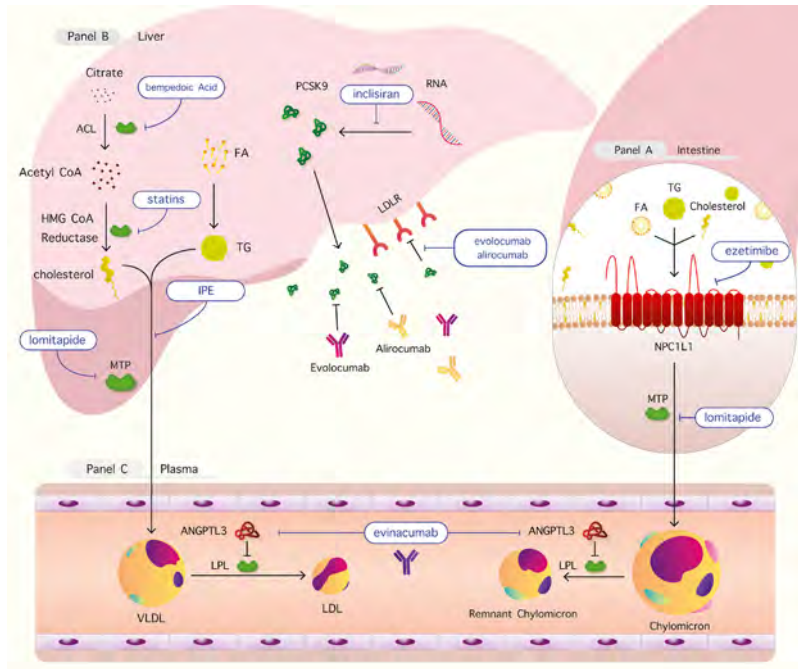
담즙산은 콜레스테롤의 대사체로, 일반적으로 소장에서 재흡수된다. 담즙산 결합수지(담즙산 제거제)는 담즙산의 배출을 10배까지 증가시키며, 간에서 콜레스테롤이 담즙산으로 전환되는 과정을 증가시킨다. 특히 간에서는 LDL 수용체 향상 조절로 인해 혈중 LDL 및 IDL 흡수 증가가 발생되기도 한다. 담즙산 결합수지는 일차 고콜레스테롤혈증 환자에게 사용되면 약 20%의 LDL 콜레스테롤 감소 효과가 나타난다.

담즙산 결합수지에 해당하는 약물로는 colestipol, cholestyramine, 그리고 colesevelam이 있지만, 국내 유통 중인 약물은 한정적이다. 한국지질·동맥경화학회 가이드라인에서는 이상지질혈증 치료로 스타틴을 투여해도 목표 LDL 콜레스테롤에 도달하지 않으면 담즙산 결합수지 병용을 고려할 수 있다고 권고하고 있다(권고등급 IIb, 근거수준 C).

5) Adenosine triphosphate (ATP)-citrate lyase inhibitor: bempedoic acid

Bempedoic acid는 경구용 adenosine triphosphate (ATP)-citrate lyase 억제제이다. ATP-citrate lyase는 콜레스테롤 생합성 경로에서 스타틴보다 더 먼저 작용하는데, citrate가 콜레스테롤과 지방산 합성에 필요한 기본 기질인 acetyl-CoA로 전환되는 과정을 촉매한다. Bempedoic acid는 ATP-citrate lyase를 억제함으로써 콜레스테롤 생성을 억제하게 되는데 <그림 10>, 이를 통해 LD 콜레스테롤을 감소시키고, 이는 간세포 표면의 LDL 수용체를 상향조절하여 혈류에서 LDL 콜레스테롤 제거가 촉진된다. 이 약물은 스타틴과 병용해서 투여할 수 있는데, 임상시험에서 bempedoic acid를 스타틴과 병용하거나 스타틴에 불내성이 있어 단독 사용하였을 때 LDL 콜레스테롤이 15~20% 가량 감소되었다.

ATP-citrate lyase는 대부분 간에 있고, 골격근에는 없기 때문에, 이론적으로는 스타틴에서 종종 발생하는 근독성 등 근육 부작용 발생이 적다는 장점을 가지고 있다. 다만 bempedoic acid는 고요산혈증과 드물게는 힘줄 파열(0.5%)을 유발할 수 있다. Bempedoic acid는 혈액에서 요산의 신장 흡수에 역할을 하는 신장 세노관 유기 음이온 수송체 2(organic anion transporter 2)를 억제하기에 통풍 과거력이 있는 환자는 고요산혈증 때문에 유의가 필요하다. Bempedoic acid는 미국 FDA



<그림 10> 최근 개발된 약물을 포함한 이상지질혈증 치료제의 작용기전

[출처: Kakavand H et al. J Clin Lipidol. 2022 Nov-Dec;16(6):822-832.]

와 유럽 EMA에서 2020년에 승인을 받았고, 외국에서 ezetimibe와 복합제로도 유통되지만, 국내에서는 아직 승인을 받지 않았다.

2. 주로 중성지방 감소를 유발하는 약물

동맥경화성 심혈관질환에 중성지방이 직접적으로 미치는 영향에 대해서는 논란이 있지만, 중성지방의 상승도 동맥경화성 심혈관질환과 강력한 연관성을 가지고 있다. 적절한 생활습관 교정에도 불구하고 공복 중성지방이 200 mg/dL 이상으로 높은 경우에는 스타틴이 중성지방 및 LDL 콜레스테롤을 낮추고 심혈관질환의 예방에 도움이 되기에 스타틴을 일차적으로 고려하고, 추가적으로 아래 약물을 사용할 수 있다. 다만 공복 중성지방이 500 mg/dL을 넘는 경우 췌장염과 고킬로미크론혈증(hyperchylomicronemia) 증상(예: 발진성 황색종)의 위험이 있어, 주로 중성지방 감소를 유발하는 아래 약물을 우선적으로 사용하여 중성지방 수치를 먼저 낮추도록 한다.

1) 피브린산 유도체(Fibric acid derivatives, fibrates)

피브린산 유도체는 중성지방을 낮추는데 가장 효과적인 약물로 고중성지방혈증 치료에 단독 또는 스

타틴과 병용투여하여 사용되는 약물이다. 피브린산 유도체는 주로 간에서 지단백 대사를 조절하는 단백질 유전자의 전사과정을 변화시키며 혈장 지단백을 조절한다고 알려져 있다. 피브린산 유도체는 간 세포에 분포한 특이 전사 인자인 peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α)에 결합하여 작용한다. 이는 LPL, apo A-I 및 Apo A-II를 전사적으로 상향 조절하고, 지방 분해 억제제인 apo C-III를 하향조절하는데, 이를 통해 간과 줄무늬 근육에서 지방산의 산화 증가가 나타나며, LPL을 통해 중성지방의 지방분해가 증가된다. 지방 조직의 세포 내 지방 분해는 감소하고, 간에서의 분비 감소에 의해 VLDL 수치가 감소하고, 중성지방이 감소하게 된다. 피브린산 유도체는 LDL 콜레스테롤도 약간의 감소를 시킬 수 있지만 중성지방만 높은 환자의 경우에는 LDL 콜레스테롤을 증가시킬 수 있어 이 경우에는 다른 약물과의 병용이 필요할 수 있다.

중성지방에 대해서는 일반적으로 25~50% 감량 효과가 있으며, HDL 콜레스테롤은 10~15% 정도 증가시킬 수 있다. 중성지방이 주로 증가되어 있는 경우에 사용하는 것이 적절하며, LDL 콜레스테롤도 같이 증가되어 있는 경우에는 다른 약제와 병용투여 할 수 있다. 이 계열 약물로는 bezafibrate, fenofibrate, gemfibrozil이 있다. 흔한 부작용으로는 소화장애가 있으며 콜레스테롤 담석, 근육 병증의 위험도 있다.

2) 오메가-3 지방산(Omega-3 fatty acids), Icosapent ethyl (IPE)

오메가-3 지방산, 또는 n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA)는 중성지방을 낮추는 효과를 가지고 있으며, 이 중 EPA (eicosapentaenoic acid)와 DHA (docosahexaenoic acid)가 약물로 사용된다. 오메가-3 지방산은 고중성지방혈증에 단독으로 투여하거나, 복합형 고지혈증에 스타틴과 병용하여 투여할 수 있다. 다만 최근 여러 무작위배정 임상시험에서 오메가-3 지방산이 심혈관 사건 감소에 유의한 영향을 보여주는데 실패하였고, EPA의 정제된 에틸 에스테르 성분인 icosapent ethyl (IPE)는 최근 임상 연구에서 심혈관 사건 예방에 대한 효과가 보고되었다.

오메가-3 지방산, 그리고 IPE는 간에서 VLDL과 중성지방 합성을 줄이고 장으로의 분비를 촉진하여 혈중 중성지방을 감소시키며, 지방산 분해를 촉진시킨다<그림 10>. 더불어 VLDL에서 LDL 콜레스테롤로의 전환을 증가시켜, 중증의 고중성지방혈증에서는 LDL 콜레스테롤이 다소 증가할 수 있어 유의가 필요하다. 또한 HDL 콜레스테롤/apoA-I 비율과 HDL2/HDL3 비율을 증가시키는데, 이는 HDL 내의 중성지방 함량이 증가하면서 발생하는 현상으로, HDL 콜레스테롤이 기능적으로 개선되도록 영향을 미친다. 일반적으로 사용하는 오메가-3 지방산 1 g (EPA 47%, DHA 38% 기준)의 경우 중성지방 45% 강하, 그리고 HDL 콜레스테롤 13% 상승의 효과가 있다. 표준 치료 용량에서는 구역, 구토, 트림, 생선 냄새 맛 또는 생선 냄새 맛 트림 등의 경미한 소화기계 부작용이 보고되었고, 간수치 상승, 두통, 가려움증, 관절통도 보고되었다.

Icosapent ethyl은 Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT) 및 The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) 임상연구에서 스타틴에 추가하여 사용시 심혈관 질환 발생율이 유의하게 낮아진다고 보고되었다. 국

내에서는 icosapent ethyl (이코사펜트산에틸) 단독성분으로 2022년 허가를 받았다.

3) 니코틴산(Nicotinic acid, niacin)

니코틴산, 또는 나이아신이라고 불리는 이 약물 계열은 비타민 B3이다. 니코틴산은 HDL 콜레스테롤 증가 효과가 가장 뛰어나며, LDL 콜레스테롤과 중성지방을 감소시며, lipoprotein (a)도 감소시킨다. 니코틴산은 VLDL 분비를 억제하며, LDL 생성도 감소시키게 된다. VLDL의 제거는 중성지방의 감소로도 이어진다. 또한 대변에서는 중성 스테롤이 배설되며 콜레스테롤이 조직 풀에서 동원되고 새로운 항상성 상태에 도달하게 된다. 또한 HDL의 분해를 억제하고, 피브리노겐 수치도 감소하며, 조직 플라스미노겐 활성화제 수치는 증가하게 된다.

니코틴산은 현재 한국에서 단독으로 처방 가능한 약제는 없으며, 비타민 B3 성분으로 여러 약물에 복합제로 들어가 있는 정도이다. 니코틴산은 스타틴과 병용투여 한 연구들에서 심혈관계 사건 감소 등 임상적인 예후 개선 효과가 없었고, 안면홍조, 간 독성, 내당능장애 및 고요산혈증 등의 부작용이 증가되어 현재 국내에서는 스타틴과의 병용요법이나 HDL 콜레스테롤 개선을 위해서는 더 이상 권고되지 않는다.

3. 기타 신약


위에 기술한 약물 외에도 최근 다양한 작용기전의 여러 신약이 개발되었고, 국내에서는 허가받지 않은 상태이나, 해외에서 승인받아 사용 중에 있어 일부 소개하고자 한다<그림 10>.

Inclisiran은 small interfering RNA (siRNA) 분자로, RNA 간섭 기전과 PCSK9에 대한 메신저 RNA의 직접적 축매 분해 작용을 통해 PCSK9의 생성을 감소시킨다. 이 약은 생물학적 제제로 6개월마다 피하주사하게 되며, 해외에서는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 및 동맥경화성 심혈관 질환 성인의 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추기 위해 스타틴에 추가 치료제로 승인되었다.

Lomitapide는 microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 억제제로, 장에서는 MTP가 지질과 지단백을 chylomicron으로 포장하는 역할을 억제하고, 간에서는 VLDL 전구체를 조립하는 MTP의 역할을 억제한다. 다만 심각한 간독성의 위험이 있어 해외에서 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 허가를 받아 제한적으로 사용된다.

Evinacumab은 angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) protein 억제제로 완전 인간 단일클론 항체(mAb)이다. ANGPTL3 단백질은 LPL 및 내피 lipase 효소를 억제하여 지질대사를 조절하는데, ANGPTL3 억제를 통해 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 크게 감소시키고, 해외에서는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에 승인받았다.

IV. 맺음말

국내에서 이상지질혈증의 유병률은 꾸준히 증가하고 있으며, 심혈관질환 위험 예방을 위해서 적극적으로 치료되어야 한다. 동맥경화성 콜레스테롤 감소를 유발하는 약물로는 스타틴, ezetimibe, PCSK9 억제제가 심혈관질환 예방 효과가 보고되었고, 그 외에 담즙산 결합수지 또는 bempedoic acid도 있다. 주로 중성지방 감소를 유발하는 약물로는 피브린산 유도체, 오메가-3 지방산, 니코틴산이 있으며, 오메가-3 지방산 중 EPA 성분으로 구성된 icospent ethyl은 최근에 심혈관질환 예방 효과가 있다고 보고되었다. 그 외에도 최근 다양한 작용 기전으로 혈중 콜레스테롤을 낮추는 약물들이 개발되었다. 이처럼 이상지질혈증 치료의 새로운 약물이 지속적으로 개발되고 있으며, 콜레스테롤 감소 뿐 아니라 심혈관질환 예방에 대한 임상연구도 지속적으로 이뤄지고 있어 이상지질혈증 약물에 대한 지속적인 관심이 필요하겠다. 

참고자료 및 문헌

1. 한국지질·동맥경화학회. 이상지질혈증 치료지침 제5판. 2022.
2. Chaudhary J et al. Lipoprotein Drug Delivery Vehicles for Cancer: Rationale and Reason. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 15;20(24):6327.
3. Cho SMJ et al. Dyslipidemia Fact Sheets in Korea 2020: an Analysis of Nationwide Population-based Data. *J Lipid Atheroscler.* 2021 May;10(2):202-209.
4. Dixon DL et al. Dyslipidemia. In: DiPiro JT et al. *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 12e. McGraw Hill; 2023.
5. Grundy SM, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019 Jun 18;139(25):e1082-e1143.
6. Haslinger-Löffler B. Multiple effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) besides their lipid-lowering function. *Kidney Int.* 2008 Sep;74(5):553-5.

7. Kakavand H et al. A stepwise approach to prescribing novel lipid-lowering medications. *J Clin Lipidol.* 2022 Nov-Dec;16(6):822-832.
8. Kim SH. Statin and the risk of new-onset diabetes mellitus. *J Korean Med Assoc.* 2017 Nov;60(11):901-911.
9. Kriaa A et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects. *J Lipid Res.* 2019 Feb;60(2):323-332.
10. Lipids and Lipoproteins. Basicmedical Key. Available from: <https://basicmedicalkey.com/lipids-and-lipoproteins/>.
11. Malloy MJ et al. Agents Used in Dyslipidemia. In: Katzung BG, Vanderah TW. eds. *Basic & Clinical Pharmacology*, 15e. McGraw Hill; 2021.
12. Patel KK et al. Molecular targets of statins and their potential side effects: Not all the glitter is gold. *Eur J Pharmacol.* 2022 May 5;922:174906.
13. Ray KK et al. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Oct 18;46(8):1425-33.
14. Robinson JG et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015 Apr 16;372(16):1489-99.
15. Roth EM et al. PCSK9 Inhibitors: Mechanism of Action, Efficacy, and Safety. *Rev Cardiovasc Med.* 2018;19(S1):S31-S46.
16. Sabatine MS. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722.
17. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010 Feb 27;375(9716):735-42.
18. Takase S et al. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting: The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Feb;37(2):350-358.
19. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Jul;2(7):517-26.
20. Yokoyama M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.

약품 정보

Pitavastatin/Ezetimibe



정혜리
분당서울대학교병원

서울대학교 약학대학 약학과 졸업
분당서울대학교병원 전공약사 수료
한국병원약사회 심혈관계/영양/소아 전문약사
☎ 분당서울대학교병원 약제부 약사



Pitavastatin/Ezetimibe 2/10 mg, 4/10 mg tab(리바로젯정)

리바로젯(성분명: Pitavastatin/Ezetimibe)정은 Pitavastatin과 Ezetimibe의 복합제로, 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자에게 식이요법의 보조제로 사용되는 이상지질혈증 치료제이다. Pitavastatin은 콜레스테롤 생합성의 율속효소인 HMG-CoA reductase를 길항적으로 저해하여 간에서의 콜레스테롤 생합성을 저해하여 혈장 총 콜레스테롤을 저하시키며, 간에서 혈장 VLDL-C의 분비를 감소시켜 혈장 TG를 저하시킨다. Ezetimibe는 콜레스테롤 흡수저해제로, 소장 용모의 NPC1L1 단백질에 작용하여, 음식물이나 담즙 내 존재하는 콜레스테롤의 소장 흡수를 억제하여 소장 콜레스테롤이 간으로 이동하는 것을 저해함으로써 간의 콜레스테롤 저장을 감소시키고 혈중 콜레스테롤을 낮춘다.

리바로젯정은 개량신약으로 허가받은 최초의 복합제로, 한국인을 대상으로 한 3상 허가 임상시험에서 병용요법군에서 단독요법군 대비 유의적인 LDL-콜레스테롤 강하효과를 보였으며, 약물이상반응은 두 군에서 유의적인 차이를 보이지 않았다.

성상은 원형 필름코팅정으로, 2/10mg 함량은 분홍색이며 식별기호는 '2/10', jw 마크가 있고, 4/10mg 함량은 흰색이며 식별기호는 '4/10', jw 마크가 있다.

약품정보

1. 성분명

- Pitavastatin calcium/ Ezetimibe

2. 함량/규격

- 2/10 mg: Pitavastatin calcium 2mg / Ezetimibe 10mg
- 4/10 mg: Pitavastatin calcium 4mg / Ezetimibe 10mg

3. 포장단위, 약가

- 2/10 mg: 30 tab/box, 1,438 원/tab
- 4/10 mg: 30 tab/box, 1,746 원/tab

4. 약리작용

- HMG-CoA reductase 저해제, 콜레스테롤 흡수 저해제



<2/10 mg>

<4/10 mg>

5. 효능/효과

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형)
- 혼합형 이상지질혈증 환자

6. 용법/용량

- 이 약은 초회용량으로 1 일 1 회 2/10mg 이 권장된다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1 일 최대 4/10mg까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료 목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 조절한다
- 간장애 환자
 - 간장애 환자의 경우 피타바스타틴칼슘의 초회용량으로 1일 1mg이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다. 최대 투여량은 1일 2/10mg 으로 한다.
 - 중등증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 투여가 권장되지 않는다.
 - 중증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 투여하지 않는다.

7. 이상반응

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 283명을 대상으로 실시된 제3상 임상시험에서 평가되었다.

1) 8 주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

안전성 평가의 대상이 된 대상자 282명에서 보고된 이상사례 발생률은 18.79%(53/282명, 65건), 이 중 약물이상반응 발생률은 4.96%(14/282명, 14건)였다. 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

- 단독투여군(N=140)의 이상반응(각 1건(=1.45%)): 변비, 상기도감염, 두통, 알레르기성 소양증, 근육연축
- 병용투여군(N=142)의 이상반응(각1건(=1.39%)): 소화불량, 상기도감염, 어지러움, 간효소 이상, 소양증

2) 12주간의 연장기 동안 수집된 약물이상반응

공개 연장 연구 기간 동안 안전성 평가 대상자 175명에서 보고된 이상사례 발생률은 14.29%(25/175명, 37건)였다. 이 중 약물이상반응 발생률은 1.14%(2/175명, 2건)였으며, 생식계 및 유방 장애(전립선 이형성) 1건, 피부 및 피하 조직 장애(소양증) 1건으로 확인되었다.

8. 약물상호작용

이 약의 주성분인 피타바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 다른 약물들과 피타바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 피타바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

<피타바스타틴>

⊙ 이 약에 영향을 줄 수 있는 상호작용

상호작용 결과	대상 약물	고려사항
황문근용해증 (신기능 악화 수반)	사이클로스포린	병용 금기
	피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등)	병용투여시 주의, 신기능 악화시 투여 중지
	니코틴산	
	에리스로마이신	
	푸시딘산	피타바스타틴 일시 중단 권장
피타바스타틴 농도 저하	콜레스티라민	콜레스티라민 투여 후 충분한 간격을 두고 투여

<에제티미브>

1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 상호작용

상호작용 결과	대상 약물	고려사항
에제티미브 AUC 감소	콜레스티라민	
에제티미브 농도 증가	피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 페노피브레이트 등)	병용 권장되지 않음

2) 이 약이 다른 약물에 줄 수 있는 상호작용

- 사이클로스포린- 병용시 사이클로스포린 농도 증가로 병용 주의, 사이클로스포린 농도 모니터링 필요
- 항응고제 -와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온 병용시 INR 증가, INR 모니터링 필요

9. 신중투여

- 경증 또는 중등증 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. / 중등증의 간기능 장애 환자에서는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않는다.)
- 알코올 과다섭취 환자
- 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등), 니코틴산등과 병용투여시 황문근용해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직하다.
- 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산 등을 투여중인 환자 (황문근용해증이 나타나기 쉽다.)

- 신장에 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장에 환자에서 횡문근융해증의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 횡문근융해증으로 인하여 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있다.)
- 갑상선기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장해 병력이 있는 환자
- 고령자

10. 금기

- 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자
- 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소 수치의 지속적 상승이 있는 환자
- 중증의 간장애 또는 담도폐쇄가 있는 환자 및 담즙울체 환자
- 사이클로스포린을 투여중인 환자
- 근육병증 환자
- 임부 또는 임신의 가능성이 있는 부인 및 수유부
- 소아(사용경험이 없다.)
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

11. 일반적 주의

- 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절 약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절 약물은 적절한 식이요법과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.
이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인을 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 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24 시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.
- 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.
- 투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려한다.
- 투여 중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 근육병증/횡문근융해증

- (1) 근육병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자의 경우 투여를 시작하기 전에 크레아틴포스포키나제 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.
- (2) 피타바스타틴은 투여량의 증가에 따라 횡문근 융해증과 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4밀리그램까지 증량할 경우 CK 상승, 미오글로빈뇨, 근육병증 및 탈력감 등과 같은 횡문근 융해증 전구증상에 주의해야 한다.
- (3) 면역매개성 괴사성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성 근육병증이 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.
- (4) 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근염 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근염의 임상적 증후나 CPK치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.
- (5) 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해증 인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근융해증이 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)을 복용하고 있었다. 에제티미브의 단독 투여 및 횡문근융해증의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 횡문근융해증이 매우 드물게 보고되었다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

- 간 효소

- (1) 아미노전이효소 수치가 상승할 수 있으므로 투여전 및 투여중 간기능 검사를 실시해야 한다. 간기능검사는 투여개시일로부터 12주 이내 1회 이상, 그 이후에는 정기적(6개월에 1회 등)으로 실시한다. 혈청 아미노전이효소 수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 신속하게 자주 실시해야 한다.
- (2) 에제티미브를 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3 배 이상) 발현율이 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노전이 효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3 배 이상)이 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 아미노전이효소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 쓸개즙 정체와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다.

- 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의

악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

- 당뇨 : 스타틴계 약물이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

12. 임부/수유부 투여

- 이 약은 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 또는 수유부에는 투여하지 않는다

13. 저장방법

- 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

14. 보험기준

허가 사항 내 보험 적용(고지혈증 치료제 일반원칙 적용) 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

가. 순수 고저밀도지단백콜레스테롤(LDL-C)혈증

1) 투여대상

가) 위험요인*이 0~1개인 경우: 혈중 LDL-C≥160 mg/dL일 때

나) 위험요인*이 2개 이상인 경우: 혈중 LDL-C≥130 mg/dL일 때

다) 관상동맥질환 또는 이에 준하는 위험(말초동맥질환, 복부대동맥류, 증상이 동반된 경동맥질환, 당뇨병)인 경우:

혈중 LDL-C≥100 mg/dL일 때

라) 급성 관동맥 증후군인 경우: 혈중 LDL-C≥70 mg/dL일 때

2) 해당 약제: HMG-CoA 환원효소억제제, 담즙산제거제, Fibrate계열 약제 중 1종

나. 순수 고트리글리세라이드(TG)혈증

1) 투여대상

가) 혈중 TG≥500 mg/dL일 때

나) 위험요인*또는 당뇨병이 있는 경우: 혈중 TG≥200 mg/dL일 때

2) 해당 약제: Fibrate 계열, Niacin 계열 중 1종

다. 고LDL-C 및 고TG혈증 복합형

1) 투여대상

“가. 순수 고LDL-C혈증”과 “나. 순수 고TG혈증”에 해당하는 경우

2) 해당 약제

LDL-C 및 TG에 작용하는 약제별로 각각 1종씩 인정

라. 약제투여는 치료적 생활습관 변화(therapeutic lifestyle changes)를 병행하여 실시토록 권장함

* 위험요인

- ① 흡연
- ② 고혈압(BP≥140/90 mmHg 또는 항고혈압제 복용)
- ③ 낮은 고밀도지단백콜레스테롤(HDL-C)(<40 mg/dL)
- ④ 관상동맥질환 조기 발병의 가족력(부모, 형제자매 중 남자<55세, 여자<65세에서 관상동맥질환이 발병한 경우)
- ⑤ 연령(남자≥45세, 여자≥55세)

유사제제 비교

상품명	리바로젯	로수젯	아트젯
성분명	Ezetimibe/Pitavastatin	Ezetimibe/Rosuvastatin	Ezetimibe/Atorvastatin
함량/제형	10/2mg, 10/4mg - 필름코팅정	10/2.5mg, 10/5mg, 10/10mg, 10/20mg- 필름코팅정	10/10mg, 10/20mg, 10/40mg, 10/80mg - 필름코팅정
약리작용	미승인	미승인	승인
효능/효과	원발성 고콜레스테롤혈증		원발성 고콜레스테롤혈증, 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)
용법,용량	1일 1회 1정(1일 최대 10/4mg)	1일 1회 1정(1일 최대 10/20mg)	1일 1회 1정(1일 최대 10/80mg)
간질환시 용량조절	중증 간장애 환자, 간수치가 높은 환자에게는 투여하지 않는다.	중증 간장애 환자, 간수치가 높은 환자에게는 투여하지 않는다.	활동성 간질환 혹은 간 아미노전달 효소 수치가 높은 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.
신질환시 용량조절	신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않으며, 모니터링은 도움이 될 수 있다.	경증 및 중등도 환자에게는 조절 필요 없으나, 중등도 신부전 환자에게 rosuvastatin 20mg 투여 시, 각별히 주의해야 한다.	신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않으며, 모니터링은 도움이 될 수 있다.
약 해 학	A	피타바스타틴 T1/2: 12hours, BA: 80%이상	로수바스타틴 T1/2: 19hours, BA :20%
		에제티미브 T1/2: 22 hours, BA: 35-65%	
	D	피타바스타틴 단백결합: >99%, Vd: 148L	로수바스타틴 단백결합: 88%, Vd: 134L
		아트르바스타틴 단백결합: >98%, Vd: 381L	
에제티미브 Vd: 107.5L			

상품명		리바로젯	로수젯	아토젯
약 동 학	M	피타바스타틴 CYP450에 의해 거의 대사되지 않고 미변화체와 lactone체로 존재	로수바스타틴 CYP2C9 의해 10% 정도 간대사	아토르바스타틴 Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)
	E	에제티미브 소장과 간에서 대사. 장간순환 거침	에제티미브 소장과 간에서 대사. 장간순환 거침	에제티미브 소장과 간에서 대사. 장간순환 거침
이상반응		283명의 환자를 대상으로 진행한 3상 임상에서 약물이상반응 발생률은 4.96%였으며 병용투여군과 단독투여군 간에 있어서 유의적 차이가 없었음. 흔한 이상반응으로는 위장관장애, 상기도감염, 두통, 간효소 증가 등이 있었음.	290명 환자를 대상으로 진행한 임상 시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.2%), 두통(1.7%), 소화불량(1.2%), 고혈압(1.2%)이었다. 이 약과 관련된 이상반응은 가려움 2건, 발진 1건, 구역 1건, ALT 증가 1건이며, 모두 경증 또는 중등증이었음.	위약대조 임상시험에서 628명의 환자 중 이상반응으로 투여를 중단한 환자는 아토젯 투여군 6%, 위약 투여군 5%였음. 흔한 이상반응으로는 근육통, 복통, 간효소 상승 등을 보임.
약가	단위	Tab	Tab	Tab
	1일	10/2mg : 1,438원/정 10/4mg : 1,746원/정	10/2.5mg : 751원/정 10/5mg : 813원/정 10/10mg : 1,137원/정 10/20mg : 1,147원/정	10/10mg : 983원/정 10/20mg : 1,249원/정 10/40mg : 1,343원/정 10/80mg : 1,434원/정
제조/ 판매회사		JW중외제약	한미약품(주)	한국엠에스디(주)

환자 복약지도

1. 리바로젯정은 어떤 약인가요?

- 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포 B 단백질, 트리글리세라이드 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로 사용하는 약입니다.

2. 이 약은 어떻게 복용하나요?

- 식사와 관계없이 1일 1회 복용합니다. 초회용량으로 2/10mg이 권장되며 LDL-콜레스테롤치의 저하 효과가 충분하지 않은 경우 1일 4/10m까지 증량될 수 있습니다.

3. 이 약을 신중 투여해야 하는 사람은 누구인가요?

- 경증 또는 중등증 간장애 또는 병력이 있는 환자
- 알코올 과다섭취 환자
- 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산 등을 투여중인 환자
- 신장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 갑상선기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장애 병력이 있는 환자

4. 이 약을 복용하는 동안 주의해야 할 점은 무엇인가요?

- 식이요법, 운동, 금연/금주 등 비약물요법과 병행해야 합니다.
- 증상이 개선되더라도 임의로 투약을 중단해서는 안됩니다.
- 임신부 및 임신 가능성이 있는 여성은 복용해서는 안됩니다.

5. 이 약을 복용하는 동안 발생할 수 있는 이상반응과 이에 대한 대처법은 무엇인가요?

- 근육통이 발생할 수 있습니다. 심한 근육통이 발생하는 경우 의료진에게 반드시 알립니다.
- 황달 등 간기능 이상징후가 나타날 수 있으며 의료진과 상의하시기 바랍니다.

6. 복용을 잊었을 때는 어떻게 하나요?

- 복용을 잊은 경우 기억난 즉시 복용하되 다음 복용시간이 가까운 경우는 기다렸다가 다음 복용 시간에 복용하십시오. 잊은 복용량을 보충하기 위해 1일 용량의 2배로 투여해서는 안 됩니다.

과량 투여시의 처치

- 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. **DI**

참고문헌

1. 식약처 의약품 통합정보시스템 (<http://ezdrug.kfda.go.kr>)
2. 건강보험심사평가원 (<http://www.hira.or.kr>)
3. BIT druginfo (<http://www.druginfo.co.kr>)
4. Micromedex (<http://www.micromedex.com>)
5. UpToDate (<http://www.uptodate.com>)
6. Clin Ther. 2022 Oct;44(10):1310-1325

부작용 사례 대처법

리바로젯의 부작용 예방 및 대처

다음 내용은 이상지질혈증 치료제로 널리 사용되는 치료약제중 분당서울대병원약제부에서 선정한 ‘리바로젯(에제티미브와 피타바스타틴 결합 2제 복합제)’에 대한 약품정보중 개원의를 비롯한 임상 현장 종사자들에게 도움을 주기 위해 이상반응 등 부작용 발생사례와 이에 대한 대처법 중심으로 요약, 정리한 내용입니다. <편집자>



김영서
숙명여자대학교 약학부

리바로젯 개요

리바로젯은 JW중외제약에서 개발한 에제티미브와 피타바스타틴을 결합한 2제 복합제이다. 시중에 많은 스타틴+에제티미브 복합제가 존재하는데 리바로젯의 경우 스타틴계 약물로서 피타바스타틴을 선택했다. 피타바스타틴의 경우 스타틴계 약물 중에서도 혈당상승과 관련된 부작용이 적으므로 당뇨병의 위험을 가진 환자라면 특히 유리하다. 리바로젯은 함량 2/10 mg, 4/10 mg 두 개 함량으로 출시되었다. 에제티미브의 상용량이 1일 1회 10 mg이고 피타바스타틴은 초회용량은 1일 1회 1~2 mg, 최대용량이 4 mg이다. 피타바스타틴 단일제제로 1 mg 용량이 존재하지만 대부분 의사의 처방이 2 mg 단위로 이루어지므로 복합제이지만 용량선택에 유리하다. 리바로젯의 용법용량은 초회용량 1일 1회 2/10 mg로 시작하여 환자상태에 따라 4주 또는 그 이상의 간격으로 용량을 조절한다. 최대용량은 1일 1회 4/10 mg을 투여한다.

부작용 예방 및 대처

리바로젯을 복용할 때 발생할 수 있는 부작용은 스타틴과 에제티미브 각 약물에서 예상되는 것과 유

사하다. 8주간의 제 3상 임상시험에서 이 약(피타바스타틴+에제티미브)과 피타바스타틴 단독투여군의 약물이상반응을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 에제티미브 단독복용, 스타틴계 약물 단독복용, 에제티미브+스타틴계 약물 병용투여군을 비교한 임상시험에서 단독투여군과 병용투여군의 이상반응은 일반적으로 유사하였다. 그러나 병용투여군에서 피로감 및 간수치 상승빈도가 높았다. 이 약을 복용하면서 겪을 수 있는 대표적인 부작용은 다음과 같다.

피타바스타틴+에제티미브 복합제의 대표적 부작용		
이상 반응	피타바스타틴	에제티미브
일반적 부작용	<ul style="list-style-type: none"> - 근육통 - 두통, 혈당 증가, 간수치 증가 - 변비, 설사, 위장장애 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적으로 내약성 우수함 - 피로 - 간수치 증가 - 설사, 위장장애
드문 부작용	<ul style="list-style-type: none"> - 부종 - 불면, 식욕상실, 우울 - 혈압 상승, 가슴불편감 - 횡문근융해증, 근육병증, 근무력증 - 혈소판 감소증 - 혈중 크레아티닌 증가, BUN 증가, 급성 신부전 	<ul style="list-style-type: none"> - 부종 - 두근거림, 울혈성심부전, 흉조 - 당뇨병, 저혈당증 - 당뇨병성 신경병증, 떨림 - 신부전, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가

국내 시판후조사 결과, 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율을 2.19%로 ALT증가 0.76%, 저색소성 빈혈 0.44%, AST 증가 0.42%, CPK 증가 0.16%, 근육통 0.12% 순으로 보고되었다. 그 외 어지러움, 부종, 혈압상승, 위장관계 부작용 등의 약물이상반응이 보고되었다. 에제티미브의 경우 일반적으로 내약성이 우수하다. 다만 위약대조 임상시험에서 위약군(3.0%) 대비 실험군(3.7%)에서 높았다. 국내 시판후조사 결과에서는 피로(1.05%)가 가장 흔하게 보고되었으며 간수치 상승(0.28%), 설사(0.17%)가 뒤따랐고 소화불량, 구역, 어지러움 등이 보고되었다.

리바로젯에 의한 부작용은 일반적으로 치료가 필요한 수준으로 심각하지 않다. 그러나 다음과 같은 증상의 경우 심각한 질환의 가능성을 나타내므로 각별한 주의가 필요하다.

설명할 수 없는 근육통, 압통 또는 쇠약이 있는 경우, 특히 비정상적 피로감이나 열이 있는 경우 근병증과 같은 심각한 근육문제에 따른 증상일 수 있다.

어두운 색깔의 소변, 열, 근육 련 또는 경련, 근육통 또는 뻣뻣함, 비정상적인 피로감 또는 쇠약은 신장 문제를 일으킬 수 있는 횡문근융해증의 증상일 수 있다.

윗배에 통증이나 압통, 창백한 색의 변, 어두운 색의 소변, 식욕부진, 메스꺼움, 구토 또는 노란 눈이나 피부가 나타나면 심각한 간 손상에 따른 증상일 수 있다.

근육병증, 간질환, 횡문근융해증 등이 나타나면 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 진행해야 한다. 정기적으로 간기능 검사를 하고 환자 스스로 위 증상들을 인지하고 의료진에게 알림으로써 심각한 부작용에 대처할 수 있다.

부작용 사례 대략

사용상의 주의사항

리바로젯의 복용이 대표적으로 간과 근육에 영향을 미치므로 해당 조직에 이상이 있는 환자는 주의해야 한다. 리바로젯을 투여할 수 없거나 투여 시 주의가 필요한 경우를 아래 표에 나타내었다.


신중한 투여	투여 금지
<ul style="list-style-type: none"> - 경증 또는 중등증 간장애 또는 병력이 있는 환자 - 알코올 과다섭취 환자 - 갑상선기능저하증 환자 - 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자 및 약물에 의한 근장애 병력이 있는 환자 - 피브레이트 및 니코틴산계 약물 투여환자 - 고령자 	<ul style="list-style-type: none"> - 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자 - 활동성 간질환 환자 및 원인이 밝혀지지 않은 간수치의 지속적인 상승이 있는 환자 - 중증의 간장애 또는 담도폐쇄가 있는 환자 및 담즙울체 환자 - 사이클로스포린을 복용하는 환자 - 근육병증 환자 - 임부 또는 임신 가능성을 가진 부인 및 수유부 - 소아 - 유당불내증 환자

약물상호작용

피타바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 다른 약물들과 피타바스타틴+에제티미브 복합제와의 약물 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나 피타바스타틴과 에제티미브 각각 약물에 대한 연구결과를 통해 리바로젯과 상호작용하는 약물을 예상할 수 있다. 병용투여 시 상호작용을 일으킬 수 있는 약물로는 면역억제제(사이클로스포린), 다른 고지혈증 치료제(콜레스티라민, 겐피프로질, 니코틴산), 일부 항생제(에리스로마이신), 항결핵약(리팜피신) 등이 있다. 성분별 상호작용과 영향을 아래 표에 나타내었다.

리바로젯과 함께 복용하였을 때 상호작용을 일으킬 수 있는 약물		
상호작용을 일으키는 성분		병태생리적 결과
피타바스타틴	사이클로스포린	피타바스타틴 농도 상승 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증
	피브레이트	신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증
	니코틴산	신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증
	콜레스티라민	피타바스타틴 흡수 저해 → 효과 감소
	에리스로마이신	신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증
	리팜피신	피타바스타틴 농도 상승
에제티미브	콜레스티라민	에제티미브 농도 감소 → 효과 감소
	사이클로스포린	에제티미브 농도 증가
	항응고제	INR 증가

맺음

이상지질혈증은 심혈관 질환의 주요 위험요소 중 하나이고 이를 잘 관리하는 것은 건강한 생활을 유지하고 심혈관 건강을 개선하는데 중요하다. 이상지질혈증 환자의 경우는 당뇨병, 고혈압과 같은 동반질환을 가지고 있을 확률이 높는데, 이 경우 많은 개수의 약물을 복용해야 하므로 복합제 약물을 사용하는 것이 유리하다. 복합제 약물의 가장 큰 장점은 다양한 작용 메커니즘을 결합하여 효과적으로 질환을 관리하면서 환자가 복용해야 할 약물의 개수를 줄여 간편하게 복용할 수 있다는 것이다. 이러한 편의성 덕분에 인해 다수의 제약사는 2제 복합제 및 3제, 4제 복합제 약물도 경쟁적으로 출시하고 있다. 이에 보건의료전문인들은 성분별 부작용과 대처방안을 숙지하여 환자가 편리하고 안전하게 치료받을 수 있도록 하여야 한다. 

참고문헌

1. The World Health Organization MONICA Project. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol* 1994;23:505-16.
2. Stone NJ, Van Horn L. Therapeutic lifestyle change and Adult Treatment Panel III: evidence then and now. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4(6):433-43.
3. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, Kadonosono K, Terauchi Y. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(5):269-75.
4. 리바로정2/10mg. 약학정보원. https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=202107290001
5. 이지트롤정10mg. 약학정보원. https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=A11A000005289
6. 리바로정2/10mg. 약학정보원. https://www.health.kr/searchDrug/result_drug.asp?drug_cd=202107290002

임상현장 핫이슈



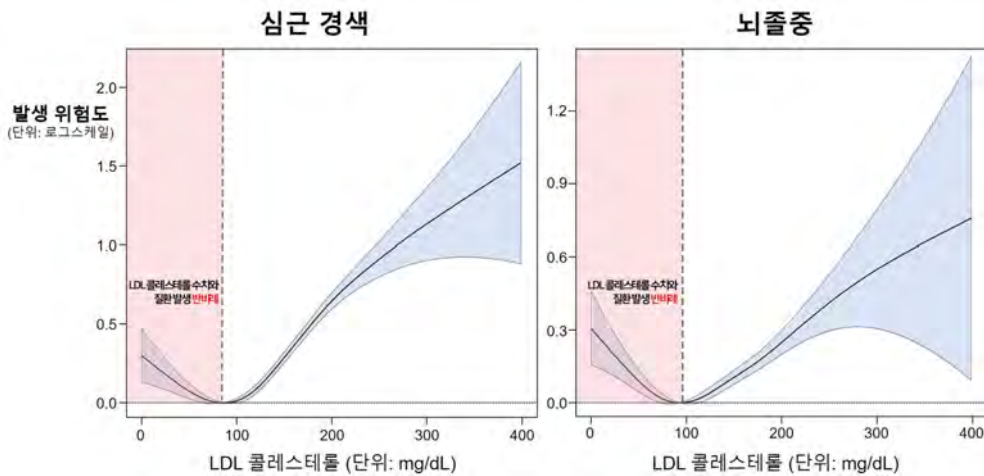
LDL 80~90mg/dL 이하일 때 심혈관질환 위험 증가 서울대병원 양한모 교수 연구팀, 성인 243만명 9년간 추이 추적

서울대병원 양한모 교수(순환기내과) 연구팀은 2009년 국가건강검진을 받은 30~75세 성인 약 243만명을 대상으로 LDL 콜레스테롤 수치와 심혈관질환 발생 위험의 상관관계를 약 9년간 추적 관찰해 분석한 결과를 2023년 6월7일 발표했다.

LDL 콜레스테롤이 혈관벽에 붙으면 혈관이 딱딱해지고 좁아지는 죽상경화성 심혈관질환을 유발한다. 따라서 심혈관질환을 예방하려면 이 콜레스테롤 수치가 낮을수록 좋다고 알려져 있으며, 실제로 심혈관질환 고위험군은 고지혈증약을 복용해 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는 치료를 받는다.

연구팀은 죽상경화성 심혈관질환 병력이 있는 2차 예방군이 아닌, 병력이 없는 '1차 예방군'에서 LDL 콜레스테롤 수치의 임상적 의미에 주목했다. 국가건강검진 결과 죽상경화성 심혈관질환 병력이 없고 고지혈증약도 복용하고 있지 않은 1차 예방군 성인 240여만명을 대상으로 LDL 콜레스테롤 수치에 따른 심근경색 및 뇌졸중 발생 위험에 대해 약 9년간 추적 관찰했다.

그 결과, LDL 콜레스테롤 수치가 80~90mg/dL 이하인 경우 이 수치가 낮아질 때 심혈관질환 발생 위험도가 오히려 증가하는 J자형 상관관계가 확인됐다.

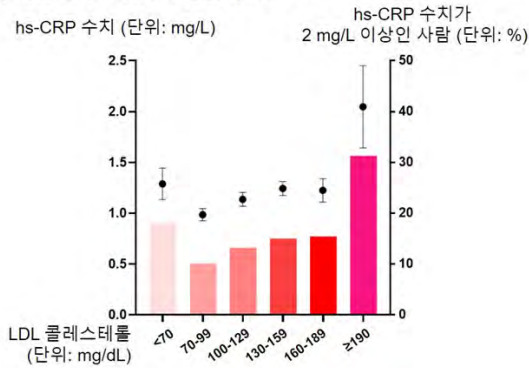


<그림1> LDL 콜레스테롤과 심혈관 질환 발생의 J커브 모양 상관관계. ©서울대병원

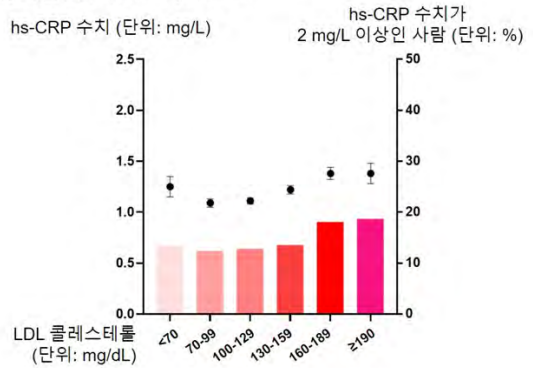
추가로 연구팀은 이러한 역설적인 현상의 원인을 확인하기 위해 서울대병원 강남센터 코호트(2812명) 및 국민건강영양조사 코호트(1만 7056명)를 분석했다. 그러자 두 코호트에서 공통적으로 LDL 콜레스테롤 수치 및 염증 정도를 나타내는 'hs-CRP(고민감도 C-반응성 단백질) 수치' 사이의 J자형 상관관계가 관찰됐다.

두 코호트에서 LDL 콜레스테롤 '70mg/dL 미만' 그룹은 '70mg/dL 이상 130mg/dL 미만' 그룹에 비

(가) 서울대학교병원 강남센터 코호트



(나) 국민건강영양조사 코호트



<그림2> LDL 콜레스테롤 수치와 hs-CRP의 상관관계. ©서울대병원

해 평균 hs-CRP 수치가 높고, hs-CRP 수치가 높은 사람이 전체에서 차지하는 비율도 컸다.

염증 활성도가 증가하면 심혈관질환 위험도도 높아진다는 것은 잘 알려진 사실이며 LDL 콜레스테롤 수치와 심혈관계 질환 사이의 J자형 상관관계는 LDL 콜레스테롤 수치가 낮은 집단에서 증가된 염증 활성도 때문일 수 있다고 연구팀은 설명했다.

추가로 ‘고지혈증약을 복용해왔던 사람’ 및 심혈관질환 병력이 없고 고지혈증약을 복용하지 않아도 ‘향후 10년 심혈관질환 고위험군(미국심장학회 가이드라인)’에 속하는 사람은 기존 학설과 마찬가지로 LDL 콜레스테롤이 낮아질수록 심혈관질환 위험도 줄어드는 선형적인 관계가 나타났다.

이러한 사람들은 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는 기존의 치료 방식이 심혈관질환 예방 및 치료에 도움이 된다는 게 연구팀의 설명이다.

특히 이번 연구 결과를 토대로 스타틴 계열의 고지혈증약을 복용해 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추면 심혈관질환 발병 위험을 우려할 수 있겠지만, 스타틴 복용군 분석 시 LDL 콜레스테롤 수치 및 심혈관질환 위험도 사이에 J커브는 나타나지 않았으므로 그럴 가능성은 매우 낮다고 연구팀은 설명했다.

양한모 교수는 “이번 결과가 기존 학설과 다른 양상을 보이는 만큼 교란 변수나 통계적 오류가 없는지 각도에서 분석했으나 결과는 동일 했으며 특히 LDL 콜레스테롤이 낮으면서 심혈관질환이 잘 생기는 특정 다른 질환 환자군들까지 고려해 분석했으나 역시 마찬가지였다”며 “이전 연구들과 다르게 심혈관질환 병력 유무에 따라 대상을 1차·2차 예방군으로 명확히 구별하고, 대규모 인원을 장기간 추적 관찰했기에 J커브 현상을 관찰할 수 있었던 것”이라고 연구 의의를 설명했다.

이어 그는 “이번 연구 결과에서 주목할 부분은 심혈관질환 발생에 있어 다양한 위험인자를 고려해 잠재적 환자군을 명확히 하고, 추적과 관리를 실시해야 한다는 것”이라며 “특히 LDL 콜레스테롤 수치가 낮아도 염증 활성도 수치가 높은 사람은 심혈관질환 예방을 위한 적극적인 노력이 중요할 것으로 보인다”고 덧붙였다.

한편, 이번 연구는 다학제연구 분야 국제학술지 ‘Journal of Advanced Research: (피인용지수 12.822)’에 최근 게재됐다.

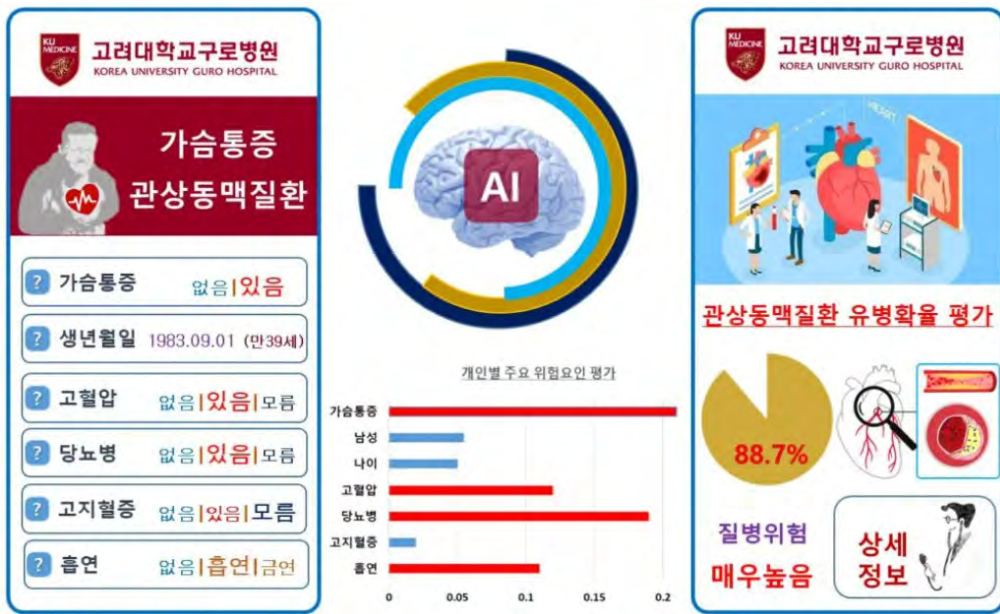
관상동맥질환 위험도 계층화 심혈관질환 AI로 진단 가능 고대 구로병원 연구팀, 흉통환자 심혈관질환 위험도 평가모델 개발

고려대학교 구로병원 심혈관센터 나승운 교수, 고려대학교 심장혈관연구소 최병걸 교수 연구팀은 한양대학교 노영균 교수, 을지대학교 박지영 교수 연구팀과 함께 머신러닝 기술 기반으로 관상동맥질환 위험도를 계층화하는 인공지능 모델을 개발했다고 2023년 2월21일 밝혔다.

이 모델은 2004년부터 2014년까지 고려대학교 구로병원에 내원한 흉통환자 1만여명의 관상동맥조영술 검사 결과와 기초 임상 정보를 바탕으로 개발됐으며, 관상동맥질환 위험도를 민감도 98.0%, 정확도 92.8%로 진단할 수 있다. 기존에 활용되고 있는 심혈관질환 위험도 계산모델의 진단 정확도는 70~80% 정도였다.

연구팀은 흉통 발생 시 수집할 수 있는 정보에 따라 질병의 위험도를 평가해 결과를 맞춤 활용 가능하다는 점도 이번에 개발된 인공지능 모델의 특징이라고 설명했다.

연구팀은 의료정보의 전문성에 따라 △개인평가모델 △의료기관활용모델 △전문의 활용모델 3가지를 개발했다.



심혈관질환 진단 AI 모델 예시. ©고려대학교 구로병원

‘개인평가모델’은 성별, 나이, 유병질환의 유무(고혈압, 당뇨, 고지혈증 등) 및 흡연 여부 같은 간단한 질병정보만으로 관상동맥질환 위험도를 평가할 수 있다.

‘의료기관활용모델’은 개인평가모델에 혈액검사 및 심전도검사 정보를 추가한 모델로, 1차 의료기관 및 응

급의료 분야에서 빠르고 정확한 진단평가에 도움을 줄 수 있을 것으로 전망된다.

‘전문의 활용모델’은 급성심근경색, 협심증 등 대표적인 관상동맥질환의 징후를 판단할 수 있는 전문의의 임상 진단 정보까지 추가된 모델이다. 이는 관상동맥CT 및 심혈관 조영술 같은 정밀검사가 필요한 환자를 선별하고, 입원 환자 중 갑작스러운 사망이나, 심근경색 등 중대한 심혈관사건을 예방하는데 활용될 수 있다고 연구팀은 설명했다.

이번 연구의 교신저자인 고려대학교 구로병원 심혈관센터 나승운 교수는 “미국과 유럽심장학회에서는 관상동맥CT나 심혈관조영술 같은 정밀검사 시행 이전에 질병 확률 계산 프로그램 활용을 권고하고 있다”며 “이번에 개발한 인공지능 모델은 한국인의 질병 특성을 학습한 것은 물론, 높은 정확도로 관상동맥질환 위험도를 수치화할 수 있어 고비용, 고위험을 수반하는 정밀검사 이전에 임상 진료 보조시스템으로 활용될 수 있을 것”으로 기대했다.

이번 연구성과는 국제학술지인 ‘International Journal of Cardiology’ 최신호에 ‘Pre-Test Probability for Coronary Artery Disease in Patients with Chest Pain based on Machine Learning Techniques’라는 제목으로 온라인 게재됐다.

고혈압 환자, 혈압 조절하면 심·뇌혈관질환 위험 최대 60%↓ 고려대 구로병원 연구 결과, 고혈압 환자 3명 중 1명 혈압관리 안돼

고혈압 환자가 목표 혈압(140/90mmHg) 이하로 혈압을 관리할 경우 심·뇌혈관 질환 위험이 최대 약 60% 감소하는 것으로 나타났다.

고려대학교 구로병원은 이 병원 심혈관센터 연구팀이 고혈압 환자의 심·뇌혈관질환 위험변화 분석을 통해 이같은 사실을 밝혀냈다고 발표했다. 연구팀은 고려대 구로병원 심혈관센터 나승운 교수, 병리과 김정분 기사장, 고려대학교 심장혈관연구소 최병길 교수, 보건과학연구소 이민우 교수로 구성됐다.

연구팀은 질병관리청 국민건강영양조사(2007년~2014년)에 등록된 18세 이상 성인 3만8000여명의 고혈압 유병률 및 고혈압 환자의 20년간의 심·뇌혈관질환 위험변화를 분석했다. 그 결과 고혈압 병력이 20년 이상 되면 뇌졸중은 12.2%, 허혈성심장질환 14.6%, 심근경색 5.0%, 협심증 10.6%를 겪게 된다는 것을 확인했다.

하지만 목표혈압 이하로 혈압을 관리할 경우 뇌졸중 위험은 37.2%, 허혈성심장질환 27.7%, 심근경색 30.7%, 협심증 29.4% 각각 감소하는 것으로 나타났다.

대부분의 고혈압 환자들이 혈압 관리를 하면 관련 있는 만성 질환도 동반 호전된다. 이를 고려하면 뇌졸중은 59.2%, 허혈성심장질환 58.6%, 심근경색 55.2%, 협심증은 60.1%까지도 발병 위험도가 감소한 것을 확인했다는 게 연구팀 설명이다.

우리나라 고혈압 환자의 대다수는 약물치료 등 적절한 치료를 병행하고 있으나 약 60%의 환자만이 목표혈



(사진 왼쪽부터) 고려대학교 구로병원 심혈관센터 나승운 교수, 병리과 김정분 기사장, 고려대학교 심장혈관연구소 최병걸 교수, 보건과학연구소 이민우 교수.

압 이하로 관리되고 있는 실정이다.

고혈압 유병률은 연령별로 30대 10.7%, 40대 22.4%, 50대 37.6%, 60대 54.2%, 70대 64.8%로 나타났다. 이는 70대 이상 성인 3명 중 2명이 고혈압을 앓고 있는 것을 의미한다.

고혈압 환자의 평균 나이는 55.8세로, 우리나라 인구의 기대수명이 83.5세(OECD 보건통계 2022)임을 감안하면 우리나라 국민이 기대수명까지 생존 시 30여년간 고혈압을 관리해야 하는 것으로 나타났다.

연구팀은 고혈압 유병률을 성별에 따라 분석했다. 그 결과, 여성보다 남성의 고혈압 진단 시기가 빠르고 전체 유병률도 높았다. 하지만 남성은 10년마다 평균 1.77배 증가했으나, 여성은 평균 2.74배 가파르게 증가해, 60대 이후에는 여성의 유병률이 남성보다 높다는 사실을 규명했다.

고려대학교 구로병원 심혈관센터 나승운 교수는 “이번 연구를 통해 고혈압 환자에서 목표혈압 이하로 혈압을 관리하는 것이 기대여명까지 심·뇌혈관질환의 위험을 개선하는 데 중요하다는 사실을 역학적으로 확인했다”며 “여전히 혈압이 조절되지 않는 환자의 비중이 30~40% 정도라는 점이 대한민국 심장학계의 숙제”라고 말했다.

고려대학교 심장혈관연구소 최병걸 교수는 “이번 연구에서 고령 고혈압 환자의 성별에 따른 유병률 차이도 확인됐다”며 “여성의 고혈압 증가율이 매우 가파르다는 점에 주목하고 이에 대한 예방전략 및 합병증 규모평가 등 추가 연구가 필요하다”고 덧붙였다.

이번 연구성과는 세계심장재단의 SCI급 국제학술지인 ‘Global Heart’ 최신호에 ‘Current Status of Cardiovascular Disease According to the Duration of Hypertension in Korean Adults’라는 제목으로 게재됐다.

PPI제제 장기 복용시 치매 위험도 1.3배 높아진다 미국신경과학회지, 대규모 추적 관찰 연구 결과 게재

양성자펌프억제제(PPI제제) 장기 복용시 치매 위험을 높인다는 연구 결과가 2023년 8월 9일 미국신경과학회 공식 학술지인 'Neurology'에 게재됐다(10.1212/WNL.0000000000207747).

PPI는 위산 분비를 억제하는 기전으로 다양한 소화기질환에 광범위하게 활용되는 약물이지만 일부 연구에서 PPI가 뇌졸중은 물론 골절과 만성질환 위험을 높인다는 보고가 나오는 등 학계에서 부작용에 대한 논의가 활발히 이뤄지고 있는 상황이다

미국 미네소타 의과대학 카막시(Kamakshi Lakshminarayan)교수 연구팀은 치매가 없이 PPI를 복용중인 총 5712명을 대상으로 평균 5.5년간 추적 관찰하며 치매와의 연관성을 분석했다. 이들의 PPI사용 기간은 최소 112일이었으며 최대로 복용중인 환자는 20.3년이였다.

분석 결과 추적 기간 동안 총 585건의 치매 사례가 나온 가운데 2.8년 이하, 또한 2.8년에서 4.4년 사이 PPI제제를 꾸준히 복용한 환자는 치매 위험이 전혀 증가하지 않았다. 대조군과 비교해 치매 발병 위험이 1.1배에 그친 것. 통계적으로 유의미하지 않다는 뜻이다.

하지만 장기 복용은 상황이 달랐다. 4.4년 이상 PPI제제를 복용한 환자들의 경우 대조군에 비해 치매 위험이 1.3배나 높아진 것. 이러한 경향은 복용중인 PPI의 양과는 관련이 없었고 다만 복용 기간에만 영향을 받고 있었다.

카막시 교수는 “PPI제제와 치매 관련 연관성을 분석한 최대 규모의 연구라는 점에서 의미가 있다”며 “분석 결과 단기간 PPI제제를 복용하는 것은 치매와 아무런 관련이 없었고 장기 복용시 위험을 일부 높이는 것으로 나타났다”고 설명했다. 그는 이어 “하지만 이번 연구가 PPI제제를 끊어야 한다는 것을 의미하지는 않는다”며 “또한 연관성에 대한 분석일 뿐 인과관계가 아니라는 점에서 추가적 연구가 필요하다”고 밝혔다.

심혈관질환(CVD) 예방위한 성분 계열간 최적조합은? 아스피린+로수바스타틴 조합 예방 효과 연구결과 확인

지난 2020년 미국심장협회가 아스피린+스타틴 조합의 효과를 관찰한 연구를 발표한 데 이어 2021년 유럽심장학회는 스타틴+아스피린+고혈압약의 효과를 살핀 대규모 연구 결과를 발표하는 등 심혈관질환(CVD) 예방을 위한 약제의 성분 계열간 최적의 조합을 찾기 위한 노력이 분주한 가운데 아스피린과 로수바스타틴 병용요법이 효과적이라는 새로운 연구결과가 나왔다.

중국 연구진(상하이 제6인민병원)이 진행한 아스피린과 스타틴 성분별 병용 효과 연구 결과가 국제학술지

Scientific Reports에 최근 게재됐다(doi.org/10.1038/s41598-023-31739-w).

이에 따르면 비스테로이드성 항염증제인 아스피린은 다양한 항염증 작용을 통해 1차 CVD 예방 약제로 사용될 때 주요 혈관 사건의 위험을 15~20%까지 감소시킨다. 이상지질혈증 치료제 스타틴 역시 콜레스테롤 감소 효과를 통해 죽상경화성 CVD 환자의 이환율과 사망 위험을 낮춘다. 2020년을 기점으로 아스피린과 스타틴의 효과를 비교하거나 아스피린을 기초로 다양한 성분을 병용했을 때의 CVD 위험 변화를 살핀 대규모 연구 결과들이 발표되고 있다.

실제로 CVD 1차 예방 약제로 아스피린+스타틴을 사용할 때 심혈관 사건 발생 위험은 30~40%까지 감소해 단일 약제 대비 효과면에서 앞선다. 타오 리우 등 중국 연구진은 스타틴 성분이 다양하고 같은 계열에도 불구하고 성분별 효과와 부작용 차이가 두드러진다는 점에 착안, 아스피린과의 최적 스타틴 성분 연구에 착수했다.

2011년부터 2018년까지 미국 국민건강영양조사(NHANES)에 참여한 1만 6천여명 중 CVD, 아스피린, 스타틴 약물 사용 정보가 누락된 사람을 제외하고 총 3778명을 분석에 포함했다.

개인간 심혈관 위험 요인을 조정한 후 다변량 로지스틱 회귀 분석을 사용해 아스피린과 스타틴 성분별 CVD 사건 발생비(Odds Ratio)를 비교했다.

분석 결과 아스피린 단일제 사용 대비 아토르바스타틴 병용 시 사건 발생비는 0.43, 로바스타틴 0.69, 프라바스타틴 0.44, 로수바스타틴 0.34, 심바스타틴 0.64 순으로 나타났다. 로수바스타틴에서 발생 위험이 66% 감소해 다른 약제 대비 효과면에서 우월했다.

이어 연구진은 울혈성 심부전(CHF), 심질환(CHD), 협심증, 심장 마비 및 뇌졸중과 같은 개별 CVD 사건에 대한 스타틴 성분별 예방 효과를 조사하기 위한 하위 분석을 진행했다.

분석 결과 아스피린과 다른 스타틴의 사용과 CHD, CHF, 협심증 및 심장 마비와 같은 개별 CVD의 유병률 사이에 강한 연관성이 나타났는데 아토르바스타틴 병용 시 단일제 대비 사건 발생비는 0.47, 로바스타틴 0.24, 프라바스타틴 0.24, 로수바스타틴 0.30, 심바스타틴 0.98로 역시 로수바스타틴이 앞섰다.

연령, 성별, 당뇨병, 체질량지수 등의 변수를 조정한 경우에도 아스피린과 로수바스타틴이 심혈관질환 예방에 더 효과적이었지만 고혈압이 없는 그룹에서는 아토르바스타틴과 아스피린의 조합이 CVD 예방에 더 효과적이었다.

연구진은 “이번 연구를 통해 CVD 예방에서 아스피린과 스타틴의 병용이 아스피린 단독 사용 대비 더 효과적이라는 사실을 확인했다”며 “특히 로수바스타틴이 CVD를 가장 효과적으로 감소시키는 병용 약제인 것으로 나타났다”고 결론내렸다. 이어 “각 스타틴 성분들은 유익성과 부작용의 프로파일이 다르다”며 “로수바스타틴이 총 콜레스테롤과 저밀도지단백콜레스테롤을 감소시키는 효능이 가장 뛰어나며 HDL-C도 아토르바스타틴보다 더 많이 증가시킨다는 점이 병용 효과의 배경으로 작용했을 수 있다”고 밝혔다.

이와 관련 국내 내분비학회 관계자는 “아스피린은 출혈, 스타틴은 근육·당뇨병 부작용이 발생해 모두 혜택과 부작용이 분명한 편”이라며 “단일제 사용 시 발생하기 부작용을 완화하면서 효과는 살리기 위한 방편으로 최근 성분별 최적 조합을 찾기 위한 연구가 본격화되고 있다”고 밝혔다.

혈관검사 표준화 및 진료 가이드라인 제정·수가 활성화 목표 대한혈관학회 성기철 이사장 학회주도 진료지침 마련키로



성기철 이사장

대한심장학회 산하 연구회였던 혈관연구회가 2023년 3월3일 대한혈관학회로 공식 출범하고 초대 이사장에 성기철 교수(강북삼성병원 순환기내과)가 취임했다. 혈관학회는 동맥에 발생하는 질환의 병태생리, 진단·치료 관련 해외 유관학회와의 협력 연구 등 경험을 토대로 정맥 및 림프질환과 같이 그간 조명받지 않았던 분야에 대한 집중 연구를 진행할 예정으로 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증 모두 혈관의 변화를 유발하고 다양한 만성질환

이 혈관 문제를 공유한다는 점에서 분명한 연구지향점을 찾을 수 있고 향후 건강검진기관에 산재해 있는 혈관검사 자료 표준화 및 혈관 측정 기술을 활용한 웨어러블과 같은 최신 IT기술 접목에도 일정부분 역할을 하게 될 것으로 보여진다.

성기철 이사장은 “고혈압, 당뇨, 이상지질혈증도 혈관의 변화를 유발한다”며 동맥의 변성이 발생했다면 그 변성 정도를 측정해 향후 뇌경색, 심근경색의 이차적인 질병의 발생 단계를 예측하는 쪽에 초점을 맞춘다”고 밝혔다. 성 이사장은 “혈관 질환에는 심장내과라든지 예방의학 등 다양한 전문가들의 다학제적인 접근이 필요해 현재 회원은 500여명이지만 외연 확대의 유연성이 커 향후 규모는 빠르게 커질 것으로 본다”며 “이를 위해 심장재활위원회, 정맥혈전위원회, 역학위원회, 건강검진위원회를 마련했다”고 말했다.

성 교수는 “심장 재활을 재활의학과에서 다루기도 하지만 큰 줄기에서 떨어져 있기 때문에 관심이 떨어지고, 혈관 재활 영역에서 인공 혈관 제작 등 의공학과와의 역할이 필요하지만 그간 심장학회 회원의 지위를 부여받지는 못했다”며 “이번 학회 출범을 계기로 조명받지 않았던 영역에 활기를 불어 넣겠다”고 강조했다.

학회의 주요 목표로는 건강검진기관에 산재한 혈관검사 표준화 및 진료 가이드라인이 설정됐다. 동맥이 얼마나 딱딱해졌는지 판단하기 위해 동맥 경직도 검사를 시행하는데 문제는 건강검진기관별로 데이터 표준화가 안 돼 있을 뿐더러 데이터를 해석하는 기준도 다르다는 지적이다. 산재한 데이터를 잘 취합하면 결과의 표준화를 위한 평균 분포를 산출할 수 있을 것으로 검사 방법의 표준화까지 갖춰지게 된다면 이를 교육 자료로도 활용할 수 있을 것으로 보여진다.

성 이사장은 “같은 수치를 두고 A, B라는 기관에서 서로 다른 해결책을 제시한다면 의료기관은 물론, 검사 자체의 신뢰도까지 하락할 수 있다”며 “학회 차원에서 근거를 수집해 표준화 작업을 마무리하겠다”고 밝히고 “혈관 질환과 관련해 외국의 진료 지침을 차용하는 정도가 많은데 학회 주도로 국내 환자, 임상 특성에 맞는 진료 지침이 마련되면 국내에서 특히 인색한 혈관 질환 관련 보험 수가 마련에도 도움이 될 것으로 본다”고 밝혔다.

성인 40% 앓고 있는 ‘이상지질혈증’ 심혈관질환 주요원인 “꾸준한 치료, 식습관 운동 건강한 일상생활 통해 개선 가능”

고혈압, 당뇨병 등과 함께 ‘기저 질환’으로 분류되고 있는 이상지질혈증은 혈액의 지질 대사에 이상이 생기는 상태를 의미한다. 정확히 혈중 지질이나 지방 성분이 과다 함유된 상태를 뜻하며 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 낮은 좋은 콜레스테롤(HDL 콜레스테롤) 등이 포함된다. 지질 대사에 이상이 생기면 지질 농도가 비정상적으로 상승하거나 저하되어 죽상경화증이 생기거나 진행하게 된다. 게다가 이상지질혈증의 경우 특별한 증상이 명확하게 나타나지 않는 경우가 대부분이며 장기간 방치하게 되면 콜레스테롤이 혈관 벽에 쌓여 혈관을 좁히거나 막아 협심증, 심근경색, 뇌졸중(뇌경색)과 같은 심뇌혈관질환을 일으킬 수 있기 때문에 관리가 필요하다.

한국지질동맥경화학회가 공개한 ‘2020 팩트시트’에 따르면 우리나라 20세 이상 성인 5명 중 2명이 고콜레스테롤혈증 등 이상지질혈증에 대한 치료가 필요한 것으로 나타났다. 하지만 정작 치료를 끝까지 지속적으로 유지하는 환자는 40%에 불과한 것으로 조사됐다. 치료를 받고 있지만 정기적으로 진행되는 검사에서 정상 수치가 나왔으니 임의로 치료를 중단하고 방치하는 환자의 수가 많다는 것. 이에 전문가들은 꾸준한 치료를 받고 전문가와 상의하는 것을 권장한다.

이상지질혈증은 심혈관 질환의 중요한 위험 인자로 △나쁜 콜레스테롤(LDL 콜레스테롤)이 높은 경우 △중성 지방이 높은 경우 △나쁜 콜레스테롤 + 좋은 콜레스테롤(HDL 콜레스테롤) + 중성지방 등 총 콜레스테롤이 높은 경우 △좋은 콜레스테롤인 HDL 콜레스테롤이 낮은 경우가 해당된다.

총 콜레스테롤이나 죽상 경화증의 주범인 LDL 콜레스테롤이 높은 상태를 고콜레스테롤혈증, 중성 지방이 높은 상태를 고중성지방혈증이라고 명명하고 있으며 두 가지를 묶어 ‘고지혈증’이라고 한다.

콜레스테롤에도 좋은 콜레스테롤이 있다. 바로 HDL 콜레스테롤이다. 죽상 경화를 예방하는 HDL 콜레스테롤은 그 농도가 낮아지면 관상 동맥 질환 위험이 증가하게 된다.

성인 기준 일반적인 적정 지질의 기준은 △LDL(나쁜) 콜레스테롤 130mg/dL △HDL(좋은) 콜레스테롤 40mg/dL △총 콜레스테롤 200mg/dL △중성 지방 150mg/dL 등이다. 여기서 전문가들은 HDL 콜레스테롤 60mg/dL을 권장한다. 이상지질혈증을 진단받았다면 스타틴을 비롯한 약물치료를 시행하게 된다. 스타틴은 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절하게 되는데 초고위험군은 LDL 콜레스테롤 70mg/dL 미만으로 조절해야 하며 최대 용량의 스타틴을 우선 사용하게 된다. 만약 복용할 수 있는 최대 용량의 스타틴으로도 LDL 콜레스테롤 70mg/dL 미만으로 조절이 어렵다면, 콜레스테롤의 흡수를 억제하는 약제인 에제티미브(Ezetimibe)의 추가 복용을 고려할 수 있다.

이상지질혈증 관리에 있어 약물 치료와 더불어 중요한 것이 바로 식습관 개선이다. 우리나라는 밥과 함께 다양한 반찬을 곁들이는 문화를 가지고 있는 만큼, 탄수화물의 섭취량이 높다. 이에 전문가들은 잡곡, 통밀 등 통곡류를 흰 쌀밥 대신에 섭취하고, 반찬으로는 붉은 육류, 가공육 대신 생채소, 콩류, 생선류 등을 섭취할 것을 권고한다. **이**

<정리 : 의약정보DI 편집실>

임상 DATA

이상지질혈증 병용요법

다음 내용은 한국지질·동맥경화학회가 발간한 이상지질혈증 진료지침개정 제5판(2023년 5월 수정)의 내용 중 이상지질혈증 치료에 사용되는 주요약물의 병용요법에 관한 임상시험 결과를 요약한 것이다 <편집자>

LDL 콜레스테롤이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 다른 약제를 병용하기 전에 환자가 기존 약제들을 잘 복용하고 있는지, 생활 요법을 충실히 시행하고 있는지에 대한 면밀한 문진 및 평가가 필요하다. 이것이 미흡하다면 환자에게 위 사항에 충실할 것을 교육하는 한편 다른 이차 원인이 있는지 검토한다. 스타틴의 충실한 복용과 생활습관의 충분한 교정 후에도 LDL 콜레스테롤이 높거나 복합형 이상지질혈증이 있다면 스타틴에 적절한 약물을 병용할 것을 고려할 수 있다.

1. 스타틴과 에제티미브의 병용요법

스타틴과 에제티미브의 병용은 LDL 콜레스테롤을 스타틴 단독에 비해서 10~20% 정도 추가로 낮춘다고 알려져 있다. 임상 사건 발생 억제 효과에 대한 연구는 많지 않은데 대표적인 연구로 ENHANCE 연구가 있다.

이는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 2년 동안 simvastatin 80mg/ezetimibe 10mg 혹은 simvastatin 80mg을 투여하여 경동맥 내막-중막의 두께 감소 효과를 본 연구이다. 병용요법군은 LDL 콜레스테롤이 56% 감소하였으나 기저 경동맥 내막-중막의 두께 0.69 mm에서 24개월 후 평균값 0.71mm로 측정되었고 단독요법군은 기저 0.70mm에서 24개월 후 0.70mm으로, 양군에서 평균 변화율에 차이가 없었다($P=0.29$). simvastatin/ezetimibe 복합제로 시행한 임상 연구인 SEAS 연구에서는 무증상의 대동맥협착증 환자를 대상으로 효과를 평가하고자 하였다.

4년간 simvastatin 40mg/ezetimibe 10mg 병용요법의 효과를 관찰하였고 치료 8주에 LDL 콜레스테롤이 58% 감소되었다. 대동맥판막경화증으로 인한 울혈성 심부전, 심근경색증, 관상동맥 우회수술, 관상동맥 중재시술, 불안정형 협심증으로 인한 입원율, 비출혈성 뇌졸중을 포함한 일차종말점에는 대조군과 동일한 효과가 있었다. 그러나 이차 목표 변수인 허혈성심질환 발생률은 병용요법군이 대조군보다 22% 낮았고 이는 통계적으로 유의하였다($P=0.024$). 관상동맥 우회로 수술을 한 환자의 수도 병용요법군에서 대조군에 비해서 약 32% 유의하게 적었다($P=0.015$). 또한 SHARP 연구는 만성심부전 환자를 대상으로 상기 복합제가 위약군에 비해 임상 사건을 개선시키는 효과를 보여주

었다. 평균 나이 62세, 중등도 이상의 신기능 저하 환자 9,270명을 대상으로 평균 4.9년을 추적 관찰한 결과, 위약에 비해 비치명적 심장마비나 심장질환에 의한 사망, 뇌졸중 또는 혈관이식술 등의 초기 발생률을 17% 감소시켰다.

이 연구는 simvastatin/ezetimibe 고정용량 복합제의 심혈관 사건 감소 효과를 일차 목표 변수로서 최초로 입증한 연구이다. IMPROVE-IT 연구에서는 급성관동맥증후군 환자들을 대상으로 simvastatin 40mg 단독 치료에 비해 simvastatin 40mg/ezetimibe 10mg 병용요법 군에서 LDL 콜레스테롤이 더 감소하면서 주요 심혈관 발생이 6.4% 유의하게 감소하였다.

따라서 스타틴에 에제티미브를 병용하여 LDL 콜레스테롤 농도를 더 낮추어 임상적인 예후를 개선하는 효과가 있기에 최대 가용 용량의 스타틴을 투여해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않으면 에제티미브를 병용한다(I, B).

최근에는 죽상경화성 심혈관질환 환자에서 중강도 스타틴과 에제티미브 병용요법이 고강도 스타틴 단독요법에 비해 3년 동안 주요 심혈관질환 사건 발생에서 비열등하다고 발표한 연구도 있어 향후 연구들의 결과를 주목할 필요가 있다.

		Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
하루 사용 용량 (mg)		20-40	10-40 ¹⁾	20-40	10-80	20-80	5-20 ²⁾	1-4
LDL-C 감소 (%)	24-28	20	20			40		1
	30-36	40	40	20	10	80		2
	39-45	80		40	20		5-10	4
	46-52				40-80		20	
대사경로		CYP3A4	설존화	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	Glucuronidation (일부CYP2C9)
단백질 결합(%)		>95	43-67	95-98	98	98	88	>99
반감기(시간)		2-4	2-3	1-3	13-30	0.5-3	19	12
친수성(+,-)		-	+	-	-	-	+	-
제거경로		간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계	간담도계
흡수량중 신장배설(%)		10	20	13	<2	<6	28	15

<그림1> 스타틴의 LDL 콜레스테롤 감소효과와 약리학적 특성

2. 스타틴과 PCSK9 억제제 병용요법

Evolocumab과 alirocumab 두 가지 PCSK9 억제제는 스타틴과 에제티미브 등과의 병용 여부와 상관없이 LDL 콜레스테롤을 50~75% 감소시킨다. Evolocumab은 Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDLC Trial (OSLER)-1 과 OSLER-2 연구에서 표준 지질 강하 치료에 추가하였을 때 11개월(중양값)의 치료기간동안 LDL 콜레스테롤을 61% 감소시켰다.

Alirocumab은 ODYSSEY LONG TERM trial에서 78주의 치료 기간 동안 최대 용량 스타틴 단독 치료에 비해 LDL 콜레스테롤을 62% 더 감소시켰고, 주요 심혈관질환의 발생을 유의하게 감소시켰다.

FOURIER 연구에서는 2만 7564명의 고위험 환자를 2.2년 동안 추적 관찰하였는데 atorvastatin을 20mg 이상 투여해도 LDL 콜레스테롤이 70mg/dL인 환자를 대상으로 진행되었으며, 연구에서 evolocumab 치료는 LDL 콜레스테롤을 59%, non-HDL 콜레스테롤을 51%, ApoB를 46%, Lp(a)를 27%, 중성지방을 16% 감소시켰고 HDL 콜레스테롤과 ApoA1을 각각 8%, 7% 증가시켰다. 10 심혈관사망, 심근경색증, 뇌경색, 불안정형 협심증 입원, 관상동맥중재술을 포함하는 복합 일차종말점은, evolocumab 군에서 9.8%, 위약군에서 11.3% 발생하여 상대위험도는 15% 낮았다. 따라서 초고위험군에서 최대 가용 용량의 스타틴과 에제티미브를 병용하여도 LDL 콜레스테롤 목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다(IIa, A).

3. 스타틴과 피브린산의 병용요법

당뇨병 환자들을 대상으로 스타틴과 fenofibrate를 병용한 FIELD와 ACCORD 연구에서는 일차 연구종말점인 심혈관계 위험도를 유의하게 낮추지는 못하였다. 그러나 후향적 하위군 분석을 통해 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 이상지질혈증 환자군에서는 총 심혈관질환 발생이 27% 감소하였다.

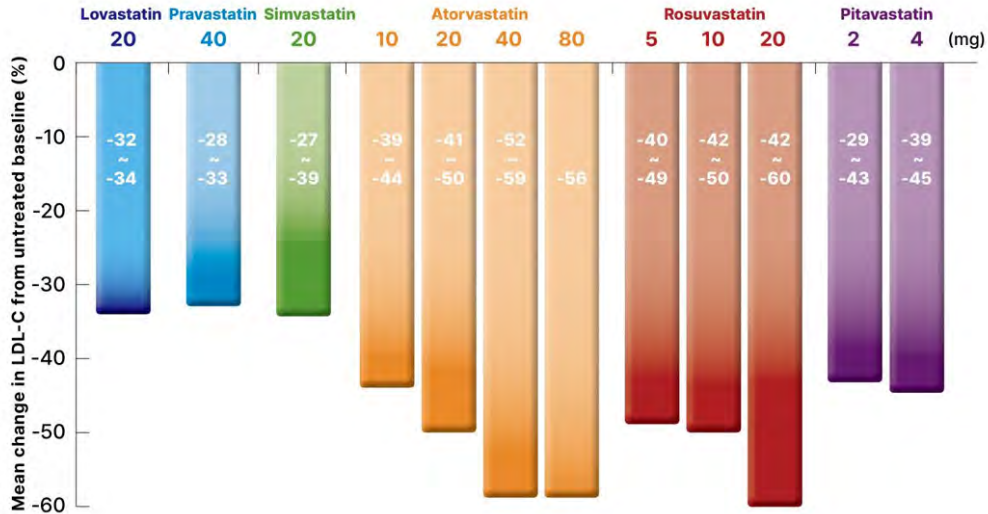
대사증후군을 동반한 40세 이상의 한국인 2만 9771명을 대상으로 성향점수매칭법에 따라 스타틴과 fenofibrate 병용요법을 시행한 2156명의 환자군과 스타틴 단독 요법을 시행한 8549명의 환자군을 후향적으로 비교하였을 때, 복합 심혈관사건의 위험도가 병용요법군에서 26% 유의하게 낮았다. 피브린산 유도체는 비교적 고위험군환자로 대사증후군이 동반되었거나 중성지방이 높고, HDL 콜레스테롤이 낮은 일부군에서 스타틴과 병용하였을 때 심혈관질환의 위험도를 낮추는 효과를 보였다. 향후 일차 목표에 대한 추가적인 전향적 연구가 필요하겠으나, 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약할 수 있다(IIb, B).

반면 일부 피브린산 유도체와 스타틴을 병용 시에 근육관련 증상 및 질환의 증가가 있을 수 있으므로, 적절한 약제의 선택 및 적응증을 충분히 숙지해야 하며 스타틴에 병용을 고려할 경우 저용량 또는 중간용량 스타틴으로 시작한다. Fenofibrate는 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상이면 급성췌장염 예방을 위해 병용 투여한다(IIa, A).

Fenofibrate 치료를 시작할 때 신기능을 잘 계산하고 병용 후 3개월, 6개월 후 반복 측정한다. 사구체여과율이 60mL/min/1.73m² 미만이면 용량을 감량하고, 30mL/min/1.73m² 미만이면 fenofibrate는 투여하지 않는다(III, B).

또한 치료 시작 전에 고령, 신장 및 간 장애, 갑상선기능저하증, 과음, 외상, 수술, 심한운동 등 횡문근융해증의 위험요인이 있는지 파악하며, 환자에게 근육통, 근무력감, 검은색의 소변 등의 증상이 나

타날 경우 투약을 중단하고 의사와 상담할 것을 권고한다. Gemfibrozil은 스타틴과의 병용 시에 근육 증상과 횡문근융해증의 위험도가 증가하므로 병용을 고려하지 않는다(III, B).



<그림2> 한국인에서 스타틴의 LDL 콜레스테롤 강하효과

4. 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용요법

이 두 약제의 병용은 주로 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 동시에 감소시키고자 할 때 사용될 수 있다(IIa, C). 오메가-3 지방산 1일 4g과 simvastatin의 병용은 중성지방을 유의하게 감소시키고 HDL 콜레스테롤을 다소 증가시켰다. 스타틴과 오메가-3 지방산의 병용요법의 심혈관질환 예방효과를 보고자 한 연구들의 결과는 일관적이지 않으며 제형이나 용량에 따라서 다른 결과들을 보이고 있다.

GISSI-Prevenzione 연구에서는 급성심근경색증 환자의 주요 심혈관 사건 발생과 사망을 감소시켰고 JELIS 연구에서 저용량 스타틴과 EPA를 복합하였을 때 스타틴 단독과 비교하여 주요 심혈관 사건을 감소시켰다. 최근 REDUCE-IT 연구에서는 스타틴을 복용 중인 고중성지방혈증 환자에게 순도가 높은 EPA를 추가한 결과, 스타틴 단독 투여군에 비해 심혈관질환의 위험이 25% 감소하였다. 반면, Alpha-Omega, 19 SUPPLEMENTATION WITH FOLATE, VITAMIN B6 AND B12 AND/OR OMEGA-3 FATTY ACIDS (SU.FOL.OM3)20, 최근의 STRENGTH21 연구 등 약 1300~5000명의 대상 환자로 이루어졌던 연구들에서는 치료군과 대조군간의 유의한 사망 및 심혈관질환 발생에서의 감소를 보이지 못하였고, 20개 연구들의 메타분석 결과에서도 유의한 예후 개선효과를 보이지 못했다.

오메가-3 지방산의 중성지방 강하 목적 이외의 사용에 대해서는 추가 연구가 필요하나 오메가-3 지방산은 비교적 안전하여 특별한 부작용이 없고 약물 상호작용도 적다는 장점이 있어, 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200mg/dL 이상의 고중성지방혈


증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4g)를 추가 투약할 수 있다(IIb, B). 다만 국내에서는 아직까지 IPE는 판매가 되고 있지 않은 상태이다.

5. 스타틴과 담즙산 결합수지의 병용요법

스타틴과 담즙산 결합수지의 병용이 LDL 콜레스테롤 조절 목표를 달성하는 데 유용할 수 있다. 최근의 메타 분석 결과, 담즙산 결합수지를 스타틴과 병용하면 추가적으로 16.2% LDL 콜레스테롤의 감소 효과를 기대할 수 있다. 관상동맥조영술을 이용한 연구에서 죽상경화증을 감소시킨다는 보고는 있으나, 스타틴과 담즙산결합수지를 병용하여 심혈관질환이 감소하는지를 평가한 임상 연구는 아직 없다. 스타틴을 투약해도 LDL 콜레스테롤 목표 수치에 도달하지 못하면 담즙산 결합수지를 병용할 수 있다(IIb, C).

6. 스타틴과 니코틴산의 병용요법

AIM-HIGH 연구에서는 심혈관질환이 있고, 스타틴을 투여하면서 LDL 콜레스테롤은 충분히 조절되었지만 죽종형성 이상지질혈증이 있는 환자에서 니코틴산 1.5-2 g/일을 병용 투여하여 잔여위험도에 대한 효과를 보았는데 예후 개선 효과가 없다고 판단되어 조기종료 되었다. 그러나 이 연구에서도 높은 중성지방과 저HDL 콜레스테롤 농도를 가진 대상군에서는 심혈관질환 위험도를 낮출 수 있다고 분석되었다. 그러나, 니코틴산은 혈당 증가, 홍조, 감염, 피부질환 등의 부작용이 보고되어 몇몇 국가에서는 구할 수 없게 되었다.

또한 HPS2-THRIVE 연구에서도 스타틴을 복용 중인 환자에서 니코틴산과 홍조억제제인 라로피프란트 복합제를 추가함에도 불구하고 주요 심혈관 사건을 감소시키지 못했으며, 근육병증, 간기능 이상, 당뇨병 발생 위험 증가 등의 부작용이 증가하였다. 따라서, 스타틴과 니코틴산의 병용투여는 일반적으로 권고되지 않는다 (III, A). 

<정리 : 의약정보DI 편집실>

SPECIAL REPORT / 신약개발 유망 바이오기업 시리즈

제약바이오 강국을 향한 끝없는 열정과 무한도전의 현장

바이오의약품을 비롯한 바이오헬스케어 산업은 각국 정부가 앞다퉀 미래 성장동력으로 육성하고 있으며 고령화와 수명 연장 등으로 관련 시장이 꾸준한 성장세를 유지하고 있다. 특히 신종 코로나바이러스 감염증(코로나19) 대유행 이후 진단키트와 항바이러스제 등 바이오헬스케어 산업에 대한 관심은 더욱 커졌고 유망 기업과 신기술, 최신 바이오텍 트렌드에 대한 안팎의 관심은 더욱 고조되고 있다.

바이오산업은 각 기업이 갖춘 기술력과 보유 신약후보물질의 성공 가능성 등이 기업 가치를 결정하는 핵심 요인으로 신약개발과 같은 결과물이 나오기까지는 10년 이상의 시간과 수 천억원의 재원이 필요하다는 전제가 있지만 우리나라의 경우 셀트리온 삼성바이오로직스 SK바이오사이언스 등 대기업이 제약바이오의 주축을 이룬 가운데 기업가치 1조원 이상의 스타트업인 차세대 유니콘 기업도 조만간 등장하게 될 것으로 예상되고 있다.

바이오의약품은 생물학적 제제, 유전자 재조합 의약품, 세포배양 의약품, 유전자 치료제를 포함하고 최근들어 면역항암제와 CAR-T 등 세포치료제, 마이크로바이옴 등으로 영역을 확대해 나가고 있다. 이에 본지는 국내 유망바이오기업에 관한 소개와 함께 이들 회사들이 추진하고 있는 신약개발 파이프라인과 임상시험 기술에 관한 주요정보를 소상하게 들여다보는 특별기획 시리즈를 연속 게재한다. <편집자>

GInnovation 지아이이노베이션 / **블록버스터 탄생을 꿈꾸는 혁신신약 개발기업**



이병건 대표



홍준호 대표

설립일	2017년 7월 19일
상장일	코스닥 2023년 3월 30일
대표이사	이병건, 홍준호
업종	의학 및 약학 연구개발업
주요연구	면역항암제, 면역 질환 타겟 바이오 신약 연구개발
임직원수	94명(2023년 8월 기준)
주소	서울특별시 송파구 송파대로 167 (우)05855

회사 소개

지아이이노베이션은 서로 다른 특성을 내는 단백질을 융합한 재조합 단백질 기반으로 면역치료제를 개발하는 신약개발 전문기업이다. 지아이이노베이션은 2017년 7월 설립됐으며, 약 6년 만인 지난 3월 코스닥 시장에 입성했다. 지아이이노베이션은 상장한 지 1년도 채 안 된 기업이지만 우수한 기술력으로 많은 관심을 받고 있다. 실제 코스닥에 상장되기 이전부터 대규모 투자유치에 성공했으며 시리즈A 투자부터 Pre-IPO까지 포함해 총 2515억원 규모의 투자를 유치했다.

지아이이노베이션은 신규 이중융합단백질을 발굴하고 생산하는 고효율 스크리닝 시스템(high

throughput screening system)인 ‘GI-SMART™’ 플랫폼 기술을 기반으로 신약개발에 매진하고 있다. 이 플랫폼 기술은 타깃부터 선도물질 최적화까지 신규 이중융합단백질을 원스톱으로 발굴할 수 있다. 실제 해당 플랫폼 기술을 기반으로 면역항암 신약후보 ‘GI-101’을 발굴, 중국 신약개발 기업 심시어(Simcere Pharmaceutical)에 7억9천만 달러 규모로 기술이전됐다.

또한 지아이이노베이션의 주력 파이프라인 중 하나인 알레르기 신약후보 ‘GI-301’도 기술이전에 성공했다. GI-301은 유한양행에 1조4090억원 규모로 기술이전되며, 신규 바이오텍으로 2건의 기술이전이라는 이례적인 성과를 거뒀다. 특히 이 신약후보 모두 전임상 단계에서 기술이전 됐다. 이는 지아이이노베이션의 플랫폼 및 연구개발 기술력이 우수하다는 것을 증명하는 사례다.

이 외에도 신약개발 전문 컨설팅 기업 메디라마와도 면역항암제 개발을 위한 공동연구 개발을 체결했고, 항체신약 개발 전문기업 와이바이오로직스와도 다중항체 및 다중융합단백질 신약개발 공동연구하기로 손을 잡았다.

이뿐만 아니라 지아이이노베이션은 고형암을 타깃하는 신약후보 ΔGI-102 ΔGI-108 ΔGI-104와 알레르기 신약후보 ΔGI-305, 4개 신약개발 파이프라인을 추가로 확보했다. 특히 이 중 신규 대사면역항암 신약후보 GI-108은 국가신약개발재단(KDDF)으로부터 총 20억원 규모의 전임상과제에 선정되는 등, 지아이이노베이션의 신약 파이프라인의 우수성이 지속해서 입증되고 있다.

지아이이노베이션은 우수한 신약 파이프라인을 다수 보유한 만큼, 기술이전과 공동개발 등, 라이선스 거래를 통한 수익을 발생시키는 수익화 모델을 세웠다. 이미 기술이전된 GI-101과 GI-301를 통해 선급금을 수령했으며, 향후 마일스톤 달성에 따른 로열티와 더불어 제품화 이후에는 매출의 일부에 대한 로열티 수익도 발생할 예정이다.

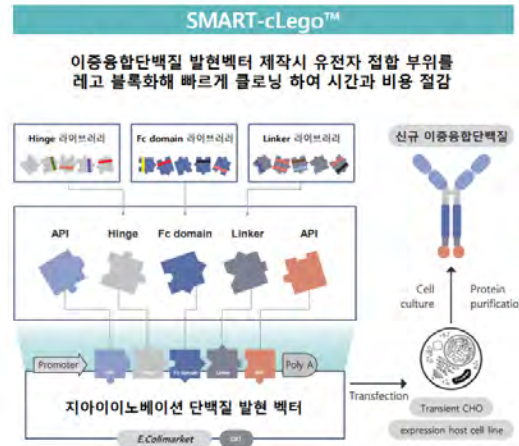
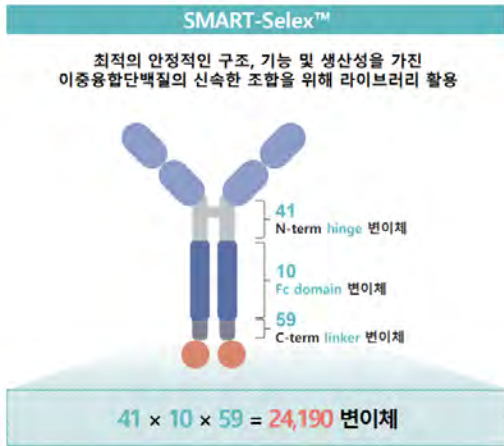
지아이이노베이션은 현재까지 기술거래만을 통해서 207억원 규모의 매출을 올렸다. 지아이이노베이션은 앞으로도 국내외 학회, 전시회, 비즈니스 파트너링 콘퍼런스 등에 참석해 기술거래에 집중한다는 계획이다.

플랫폼 기술

GI-SMART 플랫폼

GI-SMART™ 플랫폼은 최적의 이중융합 단백질 제작을 위한 고효율 스크리닝과 후보물질 생산, 배양, 정제가 가능한 기반 기술이다. GI-SMART 플랫폼은 ΔSMART-Selex™ ΔSMART-cLego™ 두 가지 기술로 구성돼 있다.

SMART-Selex은 이중융합단백질 구성요소인 Fc도메인(crystallized fragment domain), 힌지(hinge), 링커(linker)의 2만4190개 아미노산 서열 라이브러리 조합을 통해 이중융합단백질 구조 안정화를 수렴한 기술이다. SMART-cLego는 다양한 종류의 발현벡터 및 이중융합단백질을 저비용 고효율로 생산할 수 있게 하는 기술이다. 지아이이노베이션은 GI-SMART 플랫폼을 통해 GI-101를 발굴하는 데 성공했다.



GI-SMART 플랫폼 기술

신약개발 파이프라인

지아이노베이션은 현재 6개의 신약후보 파이프라인을 구축했다. 임상시험에 진입한 파이프라인 3개와 비임상시험 단계 3개를 연구개발 중이다. 임상시험에 진입한 ΔGI-101 ΔGI-301은 기술이전에 성공했고, 비임상시험 단계에 있는 GI-108은 국가신약개발과제에 선정 20억원 규모에 연구개발 비용을 지원받는다.

	파이프라인	질환	디스커버리	전임상	임상 1상	임상 2상	임상 3상	상업화
임상단계	GI-101 CD80 x IL-2v2	고형암						MSD, Koor 한국/미국 공동 임상 1/2 상 진행 중 70억원 국가신약개발과제 선정 미국 FDA 회귀의약품 지정
	GI-301 FcεRIα-Fc	알레르기						국내 임상 1상 진행 중 유엔약품
	GI-102 CD80 x IL-2v3	고형암						미국 FDA 및 한국 식약처 임상 1/2a상 IND 승인 첫 환자 투약 개시
전임상단계	GI-108	고형암						20억원 국가신약개발과제 선정 Koor
	GI-104	고형암						특허 등록
	GI-305	알레르기						특허 등록

신약개발 파이프라인

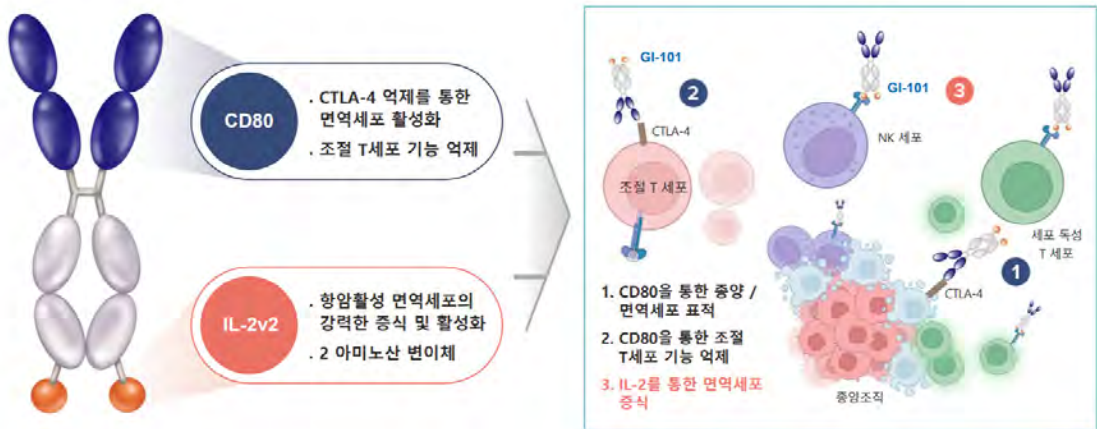
주요 파이프라인

GI-101(면역항암제)

GI-101은 지아이이노베이션의 GI-SMART 플랫폼에서 발굴한 이중융합단백질로, 세계 최초 First-in-class 신약으로 개발 중이다.

GI-101은 현재 한국과 미국에서 임상 1/2상이 진행 중이다. 지아이이노베이션은 ΔGI-101 단독 요법 Δ면역항암제(키트루다) 병용요법 임상시험에 집중하고 있다. 특히 병용요법은 다른 항암제로 치료받지 않은 환자와 표준치료에 실패한 환자를 대상으로 진행할 예정이다. 또한 Δ렌비마 병용 Δ방사선 치료 병용 임상시험 등도 계획 중이다.

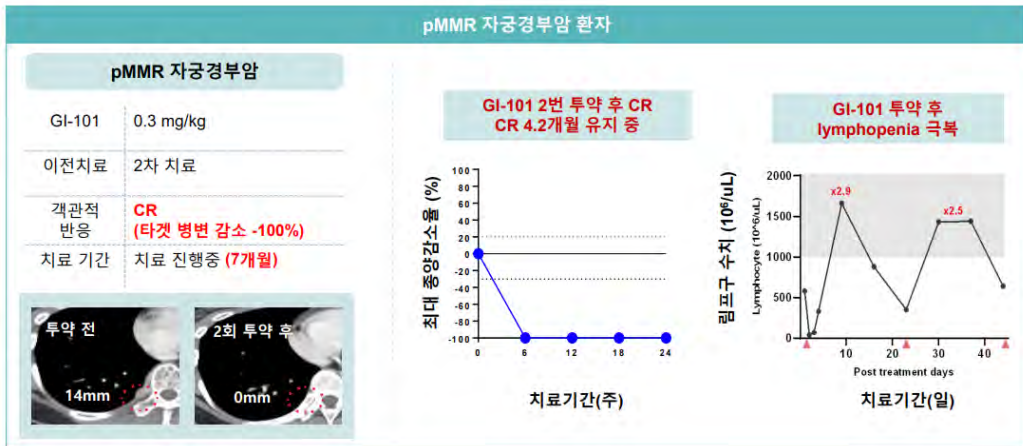
GI-101은 CD80 단백질의 세포외도메인과 IL-2 변이체 단백질 두 가지를 면역글로불린 G4(Immunoglobulin G4) Fc 부위에 결합해 제작됐다. 이에 따라 CTLA-4 저해와 T세포 활성을 위한 IL-2 수용체 자극에 대한 2가지 면역활성 효과를 동시에 나타내는 특징을 가졌다. GI-101은 이와 같은 독특한 작용기전과 기술성을 높게 평가받아 2019년 11월 중국 신약개발 기업 심시어(Simcere Pharmaceutical)에 7억9000만 달러 규모로 기술이전됐다.



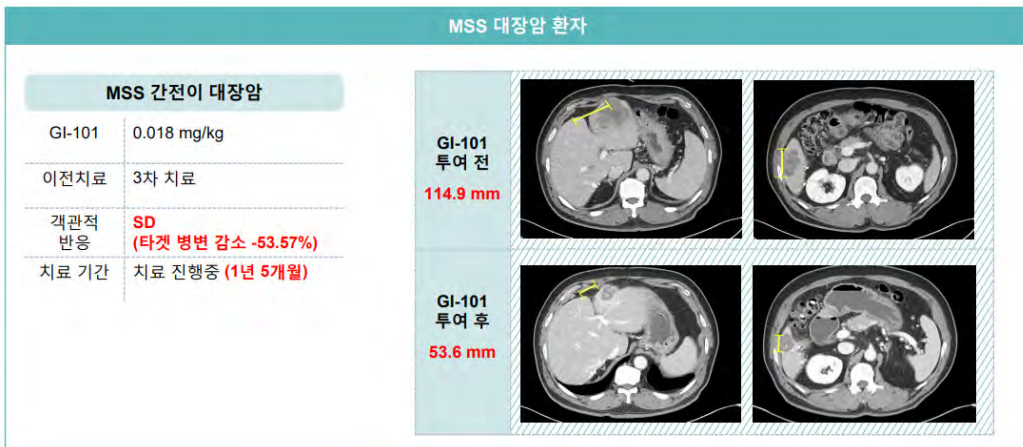
GI-101 작용기전

지아이이노베이션은 GI-101가 고형암 환자를 단독요법만으로도 면역항암제 내성 환자에서 효과를 보였으며, 면역항암제 내성 극복 가능성을 제시했다고 평가했다. 해당 임상시험의 중간결과에서 완전관해(CR) 1건과 부분관해(PR) 3건, 6개월 이상 안전병변(SD) 1건 등이 확인됐다.

특히 이 결과는 표준치료제에 실패한 고형암 환자를 대상으로 얻은 결과로 주목할만하며, 미충족의료수요가 큰 pMMR 자궁경부암, MSS 간 전이 대장암, 면역항암제에 내성이 있는 전이성 신장암 환자의 치료 가능성을 열었다는 점에서 의미가 큰 것으로 평가되고 있다.



pMMR 자궁경부암 환자에게 GI-101 투약 후 결과



MSS 간전이 대장암 환자에게 GI-101 투약 후 결과

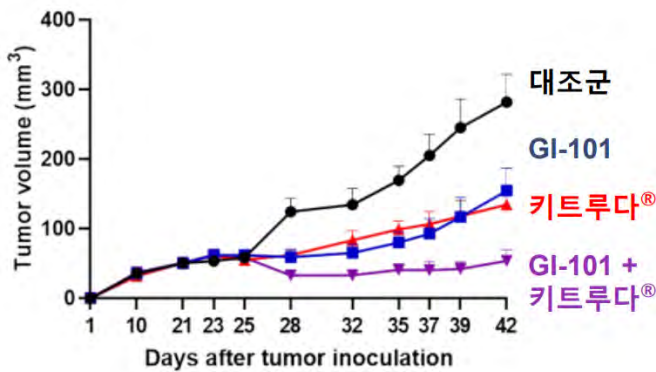
또한 GI-101은 현재까지 우수한 안전성이 확인되고 있다. 해당 임상에서 약물과 관련된 사망은 단 한 건도 발생하지 않았고, 생명을 위협하는 약물이상반응도 없는 것으로 나타났다. 이는 유사 기전의 시판 중인 프로류킨(Proleukin) 대비 우수한 안전성을 보이는 결과다. 정확한 비교는 어렵지만, 비슷한 조건의 임상시험에서 프로류킨의 약물이상반응으로 인한 사망은 6건(2%), 생명을 위협하는 약물이상반응은 95건(35%)으로 집계된 바 있다.

구분	핵심 기능	GI innovation	Bristol Myers Squibb	Alkermes
		GI-101 (CD80 x IL-2v)	여보이® (anti-CTLA4 Ab) CD80 관련 경쟁약물	벵페그말데스류킨 (PEG IL-2) IL-2 관련 경쟁약물
효능	세포독성 T세포 증식	●	○	●
	NK 세포 증식	●	N/A	●
	조절 T세포 저해	●	●	○
작용	종양 및 림프기관 표적화	●	●	N/A
안전성	내약성	●	○	○

출처: modified from Sanofi R&D Investor Event, June 23, 2020 / Sanofi Oncology ASCO Event, June 4, 2021

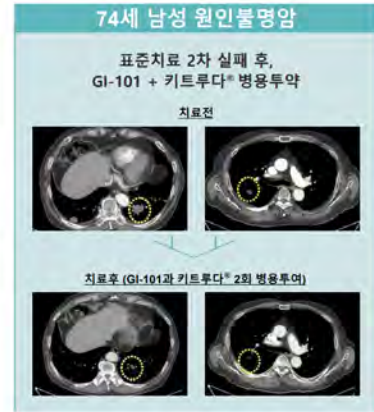
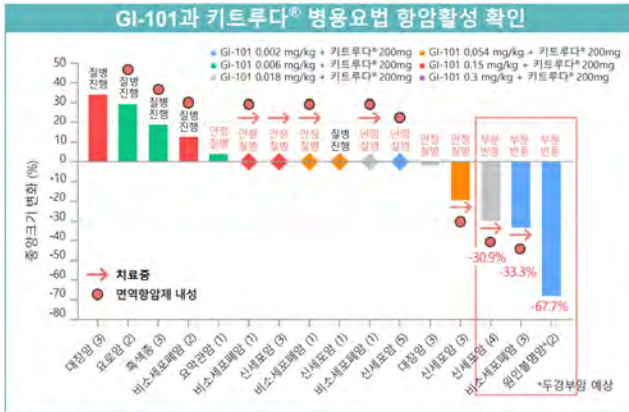
●: 상 ○: 중 ○: 하

GI-101과 경쟁약물 대조표



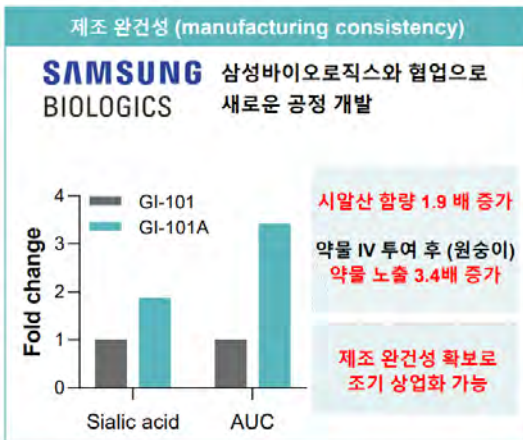
GI-101, 키트루다 단독 및 병용투여 동물실험 결과

GI-101은 글로벌 빅파마 MSD의 키트루다와 병용투여 임상시험도 진행 중이다. 이에 앞서 난치성 삼중음성유방암 이식 인간화 마우스 모델에서 GI-101과 키트루다를 병용투여하는 동물실험을 진행한 결과, 대조군 대비 GI-101과 키트루다를 병용투여한 마우스 모델군에서 더 강력한 항종양 효능이 확인됐다.

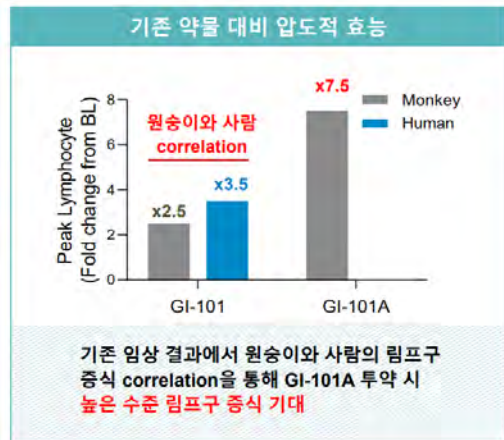


GI-101과 키트루다 병용투여 임상시험 결과

또한 1차 및 2차 표준치료에 실패한 치료 대안이 없는 암환자를 대상으로 GI-101과 키트루다를 병용투여한 결과에서도 항종양 효능이 확인됐다. MSD는 900억원 상당의 키트루다를 지아이이노베이션에 무상으로 공급하고, 임상시험 전략 및 디자인도 공동으로 수립, 연구개발에 협력하기로 했다.

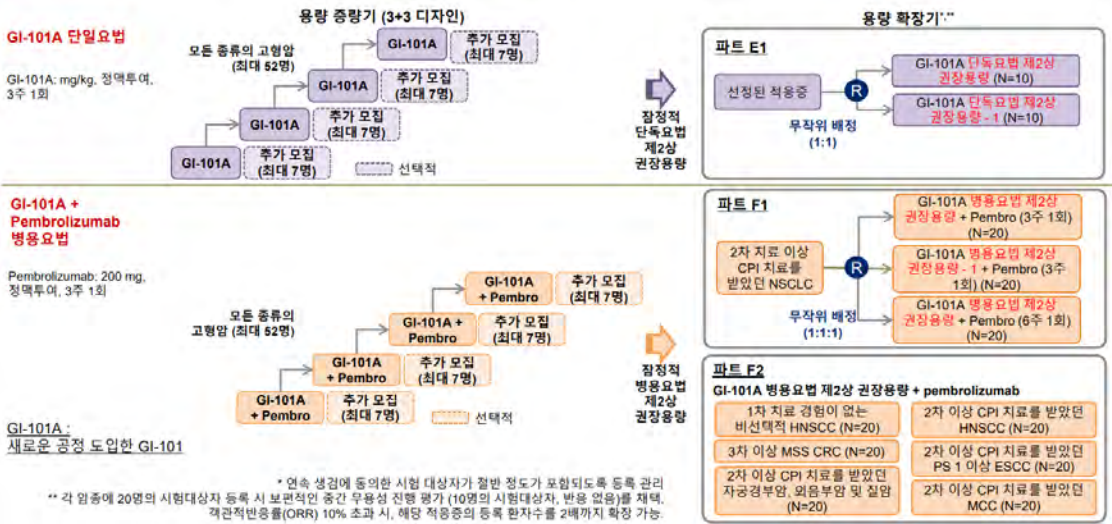


GI-101A: 새로운 공정 도입한 GI-101



GI-101 새로운 제조 공정 도입에 따른 효능 증가 결과

지아이이노베이션은 삼성바이오로직스와 GI-101의 시알산 함량을 높인 새로운 제조 공정 개발에 성공했다. 이는 단백질의 노화 지연, 반감기 및 활성 지속력이 향상돼 GI-101의 약동학과 약력학 특성을 높인다. 새로운 제조 공정이 도입된 GI-101 A는 원숭이 모델에서 항암면역세포 수의 증식(동일 용량 기준)을 기존의 제조 공정 대비 약 3배 향상시키는 것으로 나타났다. GI-101A는 지난 5월 미국과 6월 한국에서 임상시험 변경이 승인, 조만간 환자 투약이 진행될 예정이다.



GI-101A 임상시험 프로토콜(KEYNOTE-B59)

GI-301(알레르기 치료제)

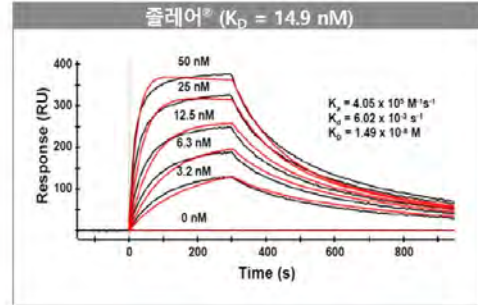
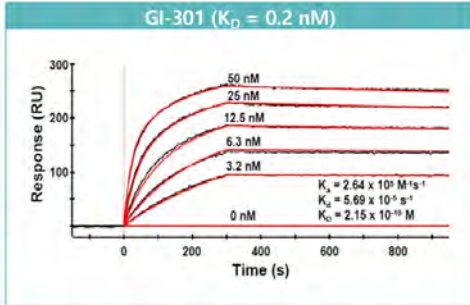
GI-301은 생체 내에 존재하는 고 친화력 IgE 수용체인 Fcε RI α 사슬의 서열 일부를 잘라 제작한 알레르기 신약후보다. 현재 한국에서 임상 1b상이 진행 중이다.

GI-301은 2020년 7월 유한양행에 1조4090억원 규모로 일본을 제외한 글로벌 개발 및 사업화 권리가 기술이전됐다. 아울러 지아이노베이션은 일본 지역에 대한 기술이전을 위해 일본 제약사 3곳과 협상을 진행 중이다.



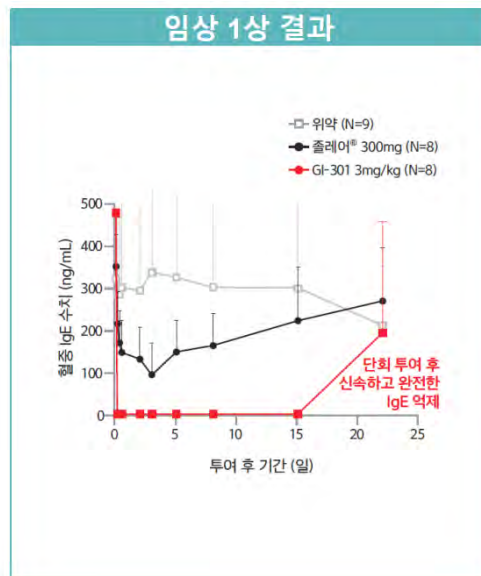
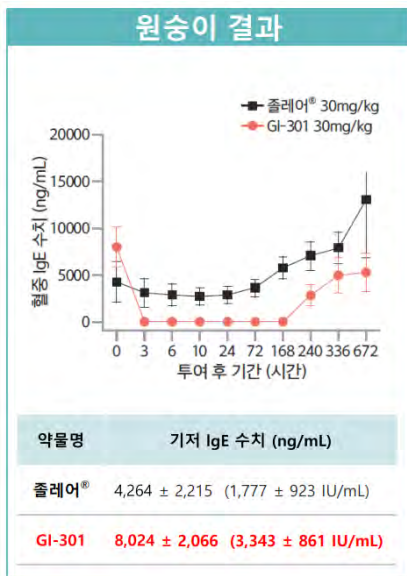
GI-301 작용기전

GI-301은 알레르기 원인물질인 IgE를 효과적으로 포획하는 IgE 트랩(trap)으로 작용해 알레르기 반응을 억제한다. 특히 항 IgE 항체와 달리 비만세포를 활성화시키는 자가 항체인 항 Fcε RI 항체와도 결합, 그 작용을 억제해 만성 특발성 두드러기 발병을 억제할 수 있다.



GI-301과 즐레어의 IgE 결합력 시험 결과

또한 GI-301은 우수한 안전성을 가지고 있다. 기존의 항 IgE 항체들과 비교해 면역학 유발할 가능성이 낮다. 특히 GI-301의 modified Fc(IgD/IgG4) 부위는 높은 유연성을 갖고 있으며, Fc 영역에 의한 세포독성인 항체의존성 세포매개 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity)과 보체의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity) 작용이 없다. 또한 아나필락시스 발생에 관여하는 Fcγ RII과 Fcγ RIII에 대한 결합력이 없어, 아나필락시스 부작용의 발생 가능성이 희박하다.



GI-301 동물실험 및 임상 1상 결과

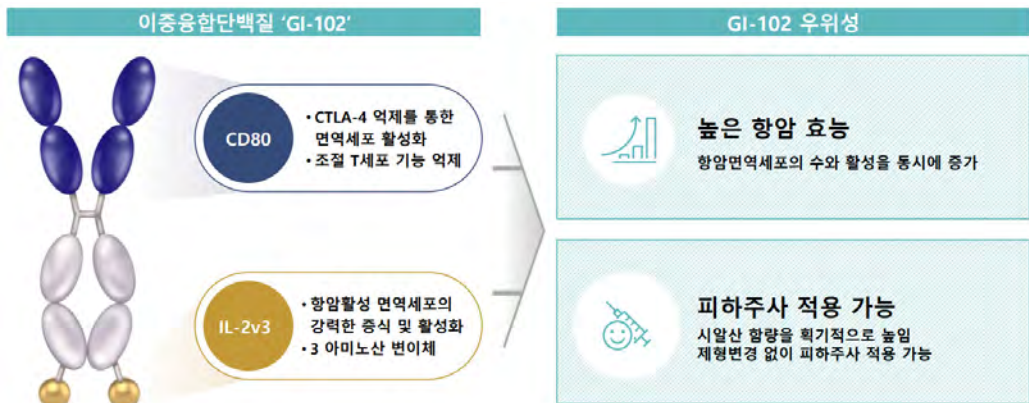
GI-301은 임상 1a상을 통해 피하주사 시 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학적 특성을 평가했다. 단회투여 및 단계적 증량했을 때, GI-301은 모든 용량군에서 졸레어 대비 지속적으로 강력한 free IgE 억제 효과가 확인됐다. 졸레어는 글로벌 빅파마 로슈와 노바티스가 공동개발한 항알레르기 치료제로 2020년 기준 글로벌 매출액 32억 달러를 기록했다.

졸레어는 혈중 IgE 수치가 높은 환자와 6세 이하의 소아에서 치료 효과가 제대로 발휘되지 못하는 한계가 있다. 이에 따라 GI-301가 기존 치료제에 한계를 극복할 대안으로 기대를 받고 있다.



GI-301 임상개발 계획

GI-102(면역항암제)



GI-102 소개 및 작용기전



GI-102 임상개발 계획

사업화 계획 및 모멘텀

전임상 단계 2건 기술이전 완료 → 5년 이내 5건 추가 기술이전 목표



지아이이노베이션 라이선스 거래 계획

	GI-101/GI-102		GI-301
1	중국 IND 승인에 따른 마일스톤 수령	1	일본지역 기술이전
2	GI-101/키트루다® 병용 임상 2상 진입 (첫 환자 투약 개시)	2	혈중 IgE 수치 700 IU/ml 이상 환자 대상 졸레어 비교 임상 완료
3	GI-102 임상 1상 (첫 환자 투약 개시)	4	만성 특발성 두드러기 환자 대상 임상 개시 (IND 승인 완료)
4	ESMO(10월), SITC(11월) 학회 발표 예정		

지아이이노베이션 2023년 모멘텀

<정리 : 권혁진 기자 hjkwon@yakup.com>

이선희 미국변호사의 기술특허 길라잡이



이선희

미국특허변호사/한국변리사

Korea Innovation Center (KIC) - DC 창업 지원/교육 멘토
재미특허협회 회장
조지타운 법대 JD
연세대 생화학과 졸업

☎ Sughrue Mion PLLC (슈그루 마이온) 파트너 변호사
Hello IP Law blog (www.helloiplaw.com) editor 및 저자



필자인 이선희 변호사는 30여년 동안 한국과 미국에서 특허출원 뿐만 아니라 특허성 침해여부 및 Freedom-to-operate에 관한 전문가 감정 의견을 제공하는 서비스를 해 오고 있다. 또한 생명과학, 의약품 및 재료 분야 등에서 특허출원인이 사업목적에 맞는 특허 포트폴리오를 만들 수 있도록 자문하고 있다. 이 변호사는 한미약품이 아스트라제네카를 대상으로 하여 승소하였던 미국 뉴저지 법원의 에스오메프라졸 ANDA 소송을 담당하기도 했다.

이 변호사는 2015년과 2016년, Thompson Reuters가 발행하는 Washington DC Super Lawyers Magazine에 의해 워싱턴 DC 지역 지식재산 분야의 “Rising Stars”로 선정되기도 하였다.

이 변호사는 미국지식재산변호사협회 (AIPLA) - 세계지식재산보호협회 미국 지부 (AIPPI US) 운영위원회 위원이며, 아시아-태평양 분과위원회의 공동위원장이기도 하다. 또한 재미한인특허변호사협회 회장을 역임하였고 한국 start-up들이 한국과 세계시장에 성공적으로 진출하는데 필요한 네트워크를 제공하고 현장교육을 제공하고 있는 한국혁신센터 (Korea Innovation Center) 워싱턴 지역 지도자 멘토로도 활약하고 있다. <편집자주>

임상시험 웹사이트에 공개, 박람회에서 전시는 특허를 무효시킬 수 있는 선행기술



미네르바(Minerva Surgical, Inc.)와 홀로직스(Hologics, Inc.) 간의 특허침해/무효 분쟁은 <양도인 금반언 원칙>에서 소개한 바 있다. 양 회사 간의 관계를 간단히 다시 소개하자면, 홀로직스의 특허에 대해 무효를 주장한 미네르바의 창업자인 트룩카이(Truckai)는 홀로직스 특허의 발명자이면서 양도인이었고, 자신이 창업한 미네르바의 수술 기기에 대해 홀로직스가 특허침해소송을 시작하자, 홀로직스의 특허가 무효라고 항변한 바 있다. 홀로직스는 트룩카이는 해당 특허의 양도인이므로 본인이 양도한 특허에 대해 무효를 주장하는 것은 금지되어야 한다고 주장했었고, 미국 대법원은 양도인 금반언의 원칙은 유효하지만 그 원칙이 적용되는 범위에 대해, 양도의 대상이 될 수 없었던 발명의 특허(예, 양도된 발명의 범위보다 실질적으로 넓은 청구항)에 대해서는 양도인이라도(특허의 발명자라 하더라도) 특허 무효 주장을 할 수 있다고 하는 판결을 한 바 있다.

대법원 판결 이후 환송된 연방순회항소법원 절차에서, 항소법원은 무효 공격을 받은 청구항은 출원 심사 과정 중에 제한명령(restriction requirement)을 받고 취소된 청구항에 기재되어 있었던 발명과 관련되어 있으며, 취소된 청구항에 기재된 발명보다 실질적으로 넓은 범위를 청구하고 있지 않으므로, 양도인 금반언이 적용된다고 하는 판결을 한 바 있다. 이 특허사건의 대상은 특허 9,095,348호이고, 2018년 지방법원 배심 결정에서, 미네르바는 손실이익 US\$ 4.2 Millions와 8% 로열티(약 US\$ 600,000)에 달하는 손해배상을 홀로직스에 배상하도록 한 바 있다. 이 금액은 나중에(2020년) 판사가 US\$ 7 Millions이 넘는 금액으로 상향 조정하였다.

홀로직스와 미네르바 사이의 특허 분쟁은 이에 그치고 않고 더 복잡하게 얽혀 있는데 트룩카이가 발명자로 명명된 또 다른 특허(홀로직스가 특허권자)가 양도인 금반언의 원칙이 적용되지 않는 미국특허청 심판원 무효심판 절차에 무효 심결을 받기도 하였다.

그리고 이번 호에서 다룰 사건은 미네르바가 홀로직스를 상대로 하여 제기한 특허침해 소송이다. 미네르바는 특허번호 9,186,208(‘208 특허)의 특허권자이고, 트룩카이가 공동 발명자로 되어 있다. ‘208 특허는 2012년 11월 2일에 출원되었고 2011년 11월 7일 출원된 가출원에 대한 우선권 주장을 포함하고 있고, 2015년에 특허로 등록되었다.

미국특허법에 최초 우선권 주장일(청구항을 뒷받침하는 명세서를 포함하는 최초 우선권 출원의 출원일)보다 1년 이전에 공공연히 사용(public use)된 경우에는 특허를 받을 없다고 하는 규정이 있다. 미네르바는 2009년 말 경 ‘208 특허의 청구항에 기재된 기술 내용 “내부 및 외부 요소가 실질적으로 상이한 물성을 갖는 것”이라고 하는 기술이 구현된 기기의 프로토타입을 제작하여 2009년 11월에 있었던 의료기기 전시회에서 전시하고 제품의 작동을 시현해 보이고, 상세한 기술 설명이 포함된 자료를 배포하기도 하였다.

2017년 미네르바가 홀로직스에 대해 ‘208 특허의 침해를 근거로 침해소송을 시작하자 홀로직스는 ‘208 특허는 2009년 11월에 있었던 미네르바 제품의 전시/시현 등에 의해 공공연히 사용되었으므로, 신규성을 상실하였고 특허는 무효라고 항변하였다.

미네르바는 특허 무효 항변에 대해 2009년 전시된 프로토타입은 제품이 변형될 수 있는 문제가 있어 그 이후 더 기술적 해결이 필요했으므로, ‘208 특허에 청구된 기구를 모두 기재하고 있는 것이 아니었다고 주장하였지만, 지방법원과 연방순회항소법원은 그런 주장을 받아들이지 않고, 약식 결정(Summary judgement)에 의해 특허 무효를 판결하였다. 연방순회항소법원은 특히, 전시회에서의 전시가 여러 날에 걸쳐 이루어졌고, 기기/기술에 관심이 있는 사람들과의 미팅이나 기술 설명이, 비밀유지의 무의 고지 없이 이루어졌었고, 전시된 기기가 기능을 수행할 수 있는 프로토타입으로 만들어져 있었다는 등의 사실에 주목하였다.

홀로직스와 미네르바 사이의 특허 분쟁은 회사 내에 지식재산권에 대한 전문 인력을 두고 있지 않은 스타트업이나 중소기업에서 흔히 일어날 수 있는 상황과 그에 따른 경제적 손실의 위험을 잘 보여준다. 이런 의료기기나 장치의 전시 뿐만 아니라 의약품의 전임상 시험의 결과를 학회에서 발표하는 행위 혹은 임상시험의 프로토타입을 웹사이트(clinicaltrial.gov 혹은 eudract.ema.europa.eu)에 올려 공중에 공개하는 것도 모두 비슷한 결과를 가져올 수 있다. 임상시험의 프로토타입 같은 경우 임상시험의 결과가 공개되기 전까지는 선행기술로 보지 않는 나라라도 있는 반면, 미국특허법에서는 프로토타입 자체 만으로 그 임상 결과 없이도 선행기술로 보기 때문에 특허 주의를 요한다. 임상시험의 프로토타입을 공개하기 전에 특허출원을 하는 것이 필요한 반면, 임상의 결과를 얻게 될 때까지 2~3년의 시간이 걸리는 것이 흔한 데, 임상의 결과 없이는 허가를 받게 될 정확한 용법/용량을 알 수 없으므로 특허 청구항의 범위를 특정하기가 힘들거나 임상 결과 없이 선행기술보다 진보성이 있다고 입증하는 것이 힘든 경우가 발생하기 때문이다.

모든 상황에 통하는 해답은 없지만, 출원 명세서에 임상의 진행 동안 바뀔 수 있는 용량/투여 스케줄을 다양하게 기재하여 대비하는 것이 최선의 방법일 수 있다. **DI**

한상훈 박사의 건강한 성형이야기



한상훈
성형외과 전문의
의학박사

서울대학교 의과대학 줄
서울아산병원 성형외과 부교수
대한성형외과 정회원
미국UCLA 성형외과 연수
● 강남 레알성형외과

비대칭 얼굴의 쌍꺼풀 재수술... 어떻게 해야할까?

중년의 여성이 양쪽이 짝짝이인 쌍꺼풀을 교정하기 위해 병원을 방문했다. 진찰 결과 쌍꺼풀의 크기도 달랐지만 근본적인 문제는 얼굴의 축이 약간 휘어져 있어서 우측 눈썹이 많이 내려와 있었다. 눈 뜨는 기능도 양측에 차이가 있어서 눈을 떴을 때 보이는 눈동자의 크기도 정상측에 비해 약 1mm 정도 더 작은 상태였다. 눈에서의 1mm는 굉장히 큰 차이이다.

먼저 중요한 것은 좌우를 대칭되도록 하는 것인데 그러기 위해서는 눈썹이 처진 쪽의 쌍꺼풀을 크게 만들거나, 피부를 많이 잘라내야 하는 단점이 있다. 지금 당장은 수술 후 모습이 보기 좋을 수 있으나 세월이 가면서 점점 예쁘지 않은 모습으로 나타나기 쉽다. 일반적으로 눈을 감았을 때 기준으로 속눈썹부터 눈썹까지의 길이는 2.5cm 이상이 되어야 기능과 미적으로 정상 범위에 속한다고 볼 수 있다.



© 레알성형외과

자 환자를 진찰해 보자. 우측의 눈썹이 좌측에 비해 많이 내려와 있다. 얼굴의 축이 휘어져 있기 때문이다. 눈뜨는 힘도 약해서 눈동자가 조금 더 덮여있다. 보통 우리는 쌍꺼풀이 좌우가 같을 때 대칭적이라고 한다. 이런 대칭적인 쌍꺼풀을 만들기 위해서는 우측의 쌍꺼풀 라인을 높게 디자인 해야한다.

또한 남은 피부도 많기 때문에 좌측보다 더 많은 피부를 제거해야 한다. 결과적으로 속눈썹부터 눈썹까지의 길이는 짧아지게 된다. 지금 당장은 쌍꺼풀의 크기가 같아져 보일 수도 있다. 그러나 시간이



가면서 눈썹은 점점 처지게 되게 쌍꺼풀은 다시 비대칭이 되며 좋은 인상을 잃어 버릴 수도 있다.

일반적으로 절개 쌍꺼풀을 할 때 절개선의 높이는 속눈썹에서부터 약 6mm~7mm 내외가 적당하다. 눈꺼풀에서 1mm 차이는 매우 커서 속눈썹부터 절개선까지 9mm 정도면 보기가 부담스럽고, 10mm 정도이면 재수술이 필요한 상태가 된다. 그러니 얼굴 축이 휘어서 한 쪽의 눈썹이 내려온 경우에 무작정 쌍꺼풀 라인을 크게 만들 수는 없다.

이럴 때 할 수 있는 방법은 우선 내려와 있는 눈썹을 올리는 방법이다. 흔히 눈썹거상술(이마내시경)이라고 부르는 방법으로 우측 눈썹을 올려주면 훨씬 얼굴 축이 바로 잡아진다. 이 수술로 처진 쪽의 눈썹을 올리고 그 후에 쌍꺼풀의 균형을 맞추는 것이 올바른 순서가 된다.

그럼 이 경우 어떻게 하면 보기 좋게 할 수 있을까? 다음 대안은 쌍꺼풀 크기 보다는 눈동자 크기에 초점을 맞추는 것이었다. 좌우의 눈뜨는 근육의 힘이 다르므로 우측에 상안검거근을 강화시켜서 눈동자의 크기를 맞추어 준다. 눈뜨기도 훨씬 편해 지는 것이다. 기존의 쌍꺼풀이 매우 높게 절개 되어 있으므로 (아마도 피부가 자꾸 덮쳐서) 쌍꺼풀의 크기를 줄이도록 하였다. 우측을 약간 높게 하되 크게 차이를 두지 않으며 되도록 피부를 절제하지 않고 잘 보존해 둔다. 세월이 갈 수록 눈 뜨는 힘이 약해질 수도 있으므로 눈동자의 크기가 작은 쪽의 근육을 잘 교정 시켜 주는 것이 좋다. 결과적으로 보면 우측의 쌍꺼풀은 약간 작게 된다. 얼굴 축을 고려하면 그 축에 맞추어 진 크기 일 수도 있다. 하지만 쌍꺼풀 라인을 작게 했기 때문에 눈에 덜 뜨일 수 있다.

눈썹의 높이를 올리지 않았기 때문에 누워서 양측이 대칭이라도 일어나서 보면 우측이 약간 작게 보인다. 비록 지금 당장은 하지 못하더라도 나중에 시간이 나거나 여건이 되면 그때 이마거상을 하면 된다. 그래야 노년이 되어서도 편안하고 후회 없는 수술의 결과를 가질 수 있는 것이다.

처음에 눈에만 집착하여 어떻게든 좌우 대칭을 만들려는 환자 분을 잘 설득해서 눈꺼풀 및 눈썹의 위치, 그리고 얼굴의 축 등을 잘 설명해드렸다. 환자가 잘 이해를 해야 동의를 얻고 수술을 할 수 있기 때문이다. 수술의 술기도 중요하지만 환자의 상태를 잘 알고 앞으로의 변화에 대해서도 잘 안내할 줄 알아야 한다. 환자도 잘 이해를 하게 되면 신뢰성 있는 의사와의 관계(rapport, 라뽀)를 가지게 되고 수술 결과에도 더 만족할 수가 있는 것이다. 지금 당장이 보다는 오랫동안 가질 수 있는 좋은 결과를 기대해 본다.

유방재건 후에 보형물이 터진 경우

오래 전에 유방암 수술을 하고 보형물을 이용해서 재건술을 받은 환자가 찾아왔다. 하루 전날 실내에서 넘어졌는데 가슴 부위를 바닥에 심하게 부딪혔다고 했다. 증상으로는 재건술을 받은 쪽에 통증이 꽤 있었다. 촉진으로 보형물을 만져 본 결과 그 형태가 잘 촉진되지 않아 곧 영상의학과에 의뢰해서 초음파사진을 찍게 되었다. 결과는 보형물이 찢어진 것으로 판명되었고 보형물을 싸고 있는 자가조직(캡슐)은 정상으로 파열되지 않았다는 소견을 보내왔다. 환자는 넘어질 때 부딪힌 부위의 통증을 호소했고 물론 보형물의 상태에 대해 무척 걱정하고 있었다.

인체 내 모든 보형물은 생물학적으로 큰 작용을 일으키지 않아 매우 안전한 것이다. 하지만 이물질 인 만큼 우리 몸에서 많은 변화를 초래할 수는 있다. 유방 보형물의 경우 겉에 싸고 있는 실리콘막은 안전성이 높지만, 안에 있는 내용물 즉 겔 상태의 실리콘은 우리 몸에 흡수될 수 있으므로 안전하지 않다고 할 수 있다. 따라서 보형물이 파열된 경우는 불행한 일이지만 보형물 주위에 형성된 캡슐이 잘 보존되고 있다는 것은 다행이라고 할 수 있다. 환자의 몸에서 이물질을 써서 따로 관리하는 방을 만들어 놓은 것이다.

수술 타이밍, 빠를수록 좋지만 응급상황은 아니야

이 경우에 빨리 터진 보형물을 제거하고 새로운 보형물로 교체해주는 것이 좋다. 하지만 캡슐이 잘 보존된 경우 존각을 다투어 응급수술을 요하는 것은 아니다. 따라서 며칠 간의 간격을 두고 환자가 편한 시간을 선택해서 할 수가 있다. 캡슐이 파손된 경우도 있는데 이땐 빨리 수술하는 것이 좋다. 정상적인 조직 내로 실리콘겔이 흡수될 수가 있기 때문이다. 유방 부위의 임파선은 겨드랑이 쪽으로 흘러가는데 이러한 임파선이나 혈관을 통하여 체내에 흡수가 될 수 있기 때문이다.

그리고 유방 보형물이 파열되었다 해도 크게 통증이 없다. 모양의 변화, 크기 변화는 눈으로도 확인할 수 있다. 위의 환자가 통증을 호소한 것은 넘어진 것에 의한 충격으로 인한 것으로 볼 수 있다. 촉진을 해 보면 보형물의 막, 인체와의 경계가 느껴지지 않으므로 파열을 의심할 수 있다. 유방확대 재수술하는 경우에 때로 보형물이 터져 있는 것을 발견할 때가 있다. 대개 환자들이 터진 것을 모르고 지내는 경우가 있다. 염증이나 통증 같은 특별한 증상이 잘 나타나지 않기 때문이다.

유방 재건 후 보형물이 터졌을 때 치료는 이렇게

유방 보형물은 압력에 무척 강해서 손으로 쥐어짜도 쉽게 터지지 않는다. 유방재건을 받은 경우 피부가 무척 얇아 유방 보형물과 밀접해서 넘어졌을 때의 충격이 그대로 전달된 듯하다. 실제로 수술할 때 확인해 보니 보형물이 살짝 구멍이 난 것이 아니라 폭발하듯 한 부위가 그대로 터진 모습을 볼 수 있었다.

치료는 의외로 처음 수술보다 간단하다. 이전에 박리한 공간이 그대로 남아있기 때문이다. 처음 절개

부위를 통하여 터진 보형물을 제거하고 겹과 접촉했던 부위를 잘 닦아낸다. 소독용액, 항생제 용액을 이용하여 포켓을 잘 세척하고 끝에는 생리식염수를 이용하여 마무리 한다. 이때 조금씩 포켓의 형태와 크기를 조절할 수 있는데 특히 유방밑 주름의 위치나 모양 등도 조절해 준다.



처음 수술했을 때와 달리 좌우의 차이가 나타날 수 있기 때문이다. 물론 크기가 많이 변했다면 다른 크기와 모양의 보형물을 쓸 수도 있다. 보형물을 이용한 수술 후에는 체액이 많이 배출 되므로 배액관을 이틀 정도 삽입하는 것이 좋다.

유방 보형물 표면의 막은 매우 질기므로 잘 파열되지 않는다. 따라서 유방확대술을 한 경우 얽드려 자거나 해도 전혀 문제가 없다. 손으로 유방을 압박하거나 유방 X선 촬영시 강하게 압박해도 문제가 되지 않는다. 그러나 조직검사를 위해 가느다란 검침을 삽입할 때는 조심해야 한다. 뽀족한 물체에는 매우 약해서 쉽게 찢어지거나 구멍이 생길 수 있다. 특히 재건술을 했다면 피부가 매우 얇은 상태이므로 직접적인 충격에 의한 손상도 주의해야 한다. 유방 보형물이 체내에 있는 경우는 일년마다 꼭 방사선 촬영으로 체크해 보는 것이 좋겠다. 유방 조직의 검사뿐만아니라 보형물의 상태도 늘 염두에 두자. **DI**

해외기고



신재규

서울대학교 약학대학 · 동 대학원 졸업

University of Florida Doctor of Pharmacy

University of Miami Jackson Memorial Hospital Pharmacy Practice Residency

University of Florida Cardiovascular Pharmacogenomics Fellowship

● 現 University of California San Francisco 임상약학과 교수



공정한 변별력은 모든 시험의 본질일까?

“25번 문항의 정답률은 9%로 매우 낮습니다.”

“변별력 지수와 point biserial 지수는 얼마인가요?”

“각각 0.1와 0.05입니다.”

“25번 문항을 학생들의 시험 성적에 포함시키기 전에 그 문항에 오류가 있거나 학생들에게 오해를 일으킬 만한 부분이 있는지 검토해야겠습니다. 또 이 문항에서 평가하려고 한 내용이 잘 가르쳐 졌는지도요.”

우리학교는 모든 시험에서 채점 후 학생들에게 시험성적을 공지하기 전에 교육 부학장 주재로 시험 성적기준 평가회의(standards setting meeting)를 열어 시험 성적을 확정짓는다. 이 회의에서 담당과목 교수는 학생들이 시험의 각 문항(item)에 대해 어떤 성적을 내었는지 분석해서 발표한다. 이 문항 분석(item analysis)의 목적은 개별 문항의 질을 검토하고 이에 따라 각 문항을 시험전체 성적에 포함시킬지를 결정하는 것이다. 만약 문항의 질에 문제가 있다는 것이 발견되면 그 문항은 전체 성적 계산에서 제외한다.

시험은 학생들의 학업성취도를 정확하게 측정해야 한다. 따라서 이 목적을 달성할 수 있도록 시험에 출제되는 문항들이 디자인되고 쓰여져야 한다. 우리학교는 크게 세 가지 정책을 통해 양질의 문항이 시험에 출제되도록 하고 있다. 첫째, 출제자는 워크샵 등을 통해 과학적 연구 결과에 근거한 출제방법을 습득한 뒤 문항을 출제하도록 하고 있다. 둘째, 문항이 시험에 최종적으로 출제되기 전에 적어도 두 명의 교수가 그 문항을 검토한다. 셋째, 시험 후 결과를 학생들에게 공지하기 전에 문항분석을 하여 양질로 입증된 문항만으로 시험성적을 계산하도록 확정하는 것이다.

문항의 양질 여부를 평가하기 위해 몇 가지 지표가 사용된다. 난이도, 변별력 지수, point biserial 등이 그것이다. 난이도(difficulty)는 정답률, 즉 몇 퍼센트의 학생들이 그 문항을 정확하게 맞추었느냐를 말한다. 흔히 난이도가 높으면 학업성취도가 높은 학생들과 그렇지 않은 학생들을 잘 변별할 수 있다고 생각하는 것 같다. 하지만 꼭 그렇지는 않다. 왜냐하면 난이도가 높다는 것, 즉 정답률이 낮다는 것은 학업성취도가 높은 학생들조차도 그 문항을 맞추지 못했을 가능성이 높기 때문이다. 뿐만 아니라 정답을 맞춘 학생들의 수가 너무 적으면 이들이 제대로 알고 맞추었는지 운 좋게 찍어서 맞추었는지 알기 어렵다. 그래서 변별력을 판별하기에 좀 더 적절한 지표는 난이도보다 변별력 지수와 point biserial 지수이다.

변별력 지수(discrimination index)는 학생들을 전체 시험 성적 기준으로 상위와 하위 그룹으로 나누고 이 두 그룹 학생들의 그 문항에 대한 정답률의 차이를 구한 것이다(보통 상위 27%, 하위 27%를 선택한다). 예를 들어, 상위 그룹 학생들의 정답률이 70%이고 하위 그룹은 30%라면 변별력 지수는 $0.4(=0.7-0.3)$ 이다. 따라서 변별력 지수가 높을수록 문항의 변별력은 높다. 반면 변별력 지수

가 음수이면 하위 그룹이 상위 그룹보다 그 문항을 더 많이 맞추었다는 것을 의미하므로 문항의 질을 의심해야 한다.

Point biserial 지수는 특정 문항 성적과 전체 시험 성적간의 상관관계를 나타낸다. 즉 특정 문항을 맞춘 학생들이 그렇지 못한 학생들보다 전체 시험 성적이 더 높다면 그 문항은 변별력이 높다고 볼 수 있다. 반면, 특정 문항을 맞춘 학생들이 그렇지 못한 학생들보다 전체 시험 성적이 더 낮으면 - 즉 학업성취도가 낮은 학생들이 그 문항을 더 많이 맞추었다면 - 문항의 질을 의심해야 한다.

일반적으로 문항의 난이도, 즉 정답률이 0.45-0.75이고 변별력 지수와 point biserial 지수가 각각 0.2 이상이면 시험성적으로 포함되기에 적합한 정도의 변별력을 갖춘 양질의 문항으로 간주한다(우리나라에서 말하는 킬러문항, 준킬러문항은 모두 양질의 문항이 아니다. 또, 대학수학능력시험, 약사국시 등 아주 중요한 시험의 경우 문항의 변별력 지수와 point biserial은 0.3 이상이어야 한다).

만약 문항분석 지표가 이보다 낮으면 그 원인을 찾아야 한다. 문항자체가 이해하기 어렵거나 혼동되기 쉽게 쓰여졌다면 학업성취도가 우수한 학생들도 틀릴 가능성이 높다. 또 수업시간에 충분히 강조하지 않았거나 학생들에게 충분히 연습할 수 있는 기회를 주지 않은 내용을 문항이 평가한다면 이는 학생들에게 공정(fair)하지 않다(이런 문항들은 학업성취도가 우수한 학생들도 어려워하기 때문에 변별력이 낮다). 따라서 이러한 문항들은 학생들의 학업성취도를 정확하게 측정한다고 볼 수 없기 때문에 전체시험성적에서 제외해야 한다.

이상과 같이 우리학교는 학생들의 학업성취도를 정확하게 측정하기 위해 시험에 출제된 문항들의 변별력을 중요하게 여긴다. 그렇다면 시험의 본질은 공정한 변별력일까?

이에 대한 답은 시험의 목적과 관계가 있다고 생각한다. 시험의 목적이 학생들을 성적순으로 줄세우기라면 변별력 자체가 시험의 본질일지도 모른다. 반면 학생들이 최소한의 학업성취의 기준에 도달했는지를 평가하는 것이 시험의 목적인 경우 변별력은 문항이 양질이었는지 확인하는 수단일 뿐이다. 그리고 적어도 약대와 같이 건강관련 전문직역을 길러내는 학교의 경우 후자가 시험의 목적이다.

학교가 배출할 모든 약사들이 환자를 안전하게 돌보는 것을 담보하기 위해 학교는 학생들이 이에 관해 최소한으로 요구되는 능력을 갖추도록 해야 한다. 따라서 시험은 학생들이 이런 능력을 갖추었는지를 평가하는 것이다. 그리고, 이런 시험을 통과한 학생들은 성적에 따라 따로 줄을 세울 필요가 없다. 요구되는 능력을 갖춘 것으로 확인되었기 때문이다. 반면 시험을 통과하지 못한 학생들은 재교육과 재시험을 통해 그 능력을 갖추 기회를 다시 주어야 한다. 그래서 우리학교는 A, B, C, D, F학점을 사용하지 않고 통과(pass)/불통과(no pass)로 성적을 처리한다. 그리고 불통과 판정을 받은 학생들에게 재교육과 두 번의 재시험 기회를 제공한다.


교육적인 관점에서 볼 때 학생들을 시험 성적순으로 줄세우는 것은 문제점이 많다. 첫째, 다른 학생들을 협력할 동료라기 보다 경쟁자로 보기 쉽다. 그런데 사회에 나가면 다른 사람들과 협력해서 일해야 하는 경우가 대부분이므로 학생 때부터 협력하는 방법을 배우는 것이 성공적인 사회생활을 위해 중요하다. 둘째, 배움보다 성적이 더 중요하게 된다. 학교를 다니는 목적은 배우기 위한 것이지 성적을

내기 위한 것이 아니다. 그런데, 성적순으로 줄을 세우면 학교를 다니는 목적은 좋은 성적을 받는 것으로 바뀌기 쉽다. 그래서 배우는데 초점을 맞추기 보다는 좋은 점수를 따는 전략, 예를 들어 효율적으로 문제푸는 방법 등에 더 집중하게 된다. 또 성적에만 초점을 두게 되면 단기암기에 집중하기 쉬워지고 시험이 끝나면 공부한 내용을 바로 잊기 쉽다. 이런 식으로 공부하게 되면 졸업 후 사회에 나가서 배운 것을 이용하고 적용하기 어렵다. 마지막으로 시험 성적은 학생이 성공적인 사회생활에서 필요한 여러가지 요소 중 일부(지식)만을 보여줄 뿐이다. 가령 약사나 의사가 아무리 지식이 많더라도 환자와 효과적으로 소통할 줄 모르면 그 많은 지식은 환자치료에 별로 소용이 없을 것이다.

이와 같이 시험의 본질은 학생들이 최소한의 학업성취의 기준에 도달했는지를 평가하는 것이라는 근본적인 사고의 전환이 필요하다. 학교는 교육을 시키는 곳인데 비교육적인 방법을 써서야 되겠는가?

사회에 나가면 학교 때 무슨 성적을 받았는지 아무도 물어보지 않는다(환자가 의사나 약사에게 학창시절 A 받았느냐고 물어보지 않는다). 마지막으로 시험 성적은 학생의 전체 능력의 일부일 뿐이다.

시험은 교습자가 세운 학습목표(learning objectives)를 학생들이 달성했느냐 - 학업성취도 - 를 평가하는 것이다. 그래서 우리학교는 모든 수업에 교수가 설정한 학습목표를 학생들에게 미리 공지하고 교수는 학습목표에 따라 강의, 수업 자료를 만든다. 뿐만 아니라 교수가 시험 문제를 출제할 때 각 문항은 어떤 학습목표를 평가하는지 명시해야 하며 학생들에게 교부하는 시험성적표에 이를 포함시키고 있다.

이처럼 학습목표는 중요하기 때문에 수업시간에 강조되어야 하지만 수업시간의 제약으로 충분히 다루지 못했을 수 있다. 또, 학습목표에 관련된 내용이 복잡하여 학생들에게 충분한 공부의 기회(예를 들어, 자습문제)를 주어야 했음에도 불구하고 그렇지 못한 경우가 발생했을 수 있다. 이런 경우, 학생들이 그 학습목표를 달성했는지 평가하는 것은 학생들에게 공정(fair)하지 않다. 그래서 이런 이유로 문항의 난이도가 높거나 변별력 지표가 낮은 경우 그 항목은 전체 시험 성적에서 제외한다. 

심창구 교수의 약창춘추(藥窓春秋)



심 창 구 교수

서울대 약학대학 명예교수
대한약학회 약학사분과학회장
전 식품의약품안전청 청장
전 한국의약품법규학회 회장

약창춘추는 심창구 교수가 지난 2007년 이후 약업신문 지면을 통해 독자와 만나고 있는 칼럼의 제목이다.

약창춘추에 대해 심창구 교수는 “한 약학인이 연구실 유리창을 통해 바라본 세상이야기”라는 의미에서 스스로 만든 조어(造語)라고 밝히고 있다.

심 교수는 지금까지 3백여회 이상 집필을 이어온 약창춘추 코너를 통해 삶의 본질에 대한 진솔함, 과학자이자 약학전문가로서의 판단과 식견, 역사적 사고에 대한 관찰자이자 기록자로서의 역할에 충실히 임하는 모습을 보여주고 있다.

늘 유머와 재치가 넘치고 소소한 일상의 즐거움과 행복에 대해서도 적지않은 가치를 부여하는 등 겸손함이 묻어나는 심창구 교수의 약창춘추 칼럼을 매호 본 코너를 통해 소개한다.<편집자>

삼 속의 작은 깨달음 <15>

AAPS 펠로우

나는 30년간 교수로 재직하면서 20개의 국제 학술대회를 조직하거나 좌장을 맡았고, Pharmaceutical Research, J. Pharm. Sci., DMPK, Biopharm. & Drug Dispos. 를 포함한 12개의 국내외 학술지의 편집위원(editorial board member)으로 활동하였다. 처음으로 편집위원이 되었을 경우, 뭐나 된 것 같아 스스로 대견해했던 추억이 새롭다. 이는 양적으로나마 제법 많은 수의 논문을 발표했기 때문에 가능한 일이 아니었을까 생각한다.

나는 업적에 비해 상복(賞福)도 많았다. 40개에 가까운 상을 받았는데, 그중 2005년 11월 6일, 미국 Nashville(Tennessee)에서 열린 미국약학회(AAPS) 총회에서 약물대사 및 동태학 분야의 펠로우(fellow,) 상을 수상한 것이 가장 기억에 남는다. 오늘은 그 이야기를 좀 하려고 한다.

내가 식약청장을 그만두고 학교로 돌아와 있던 2005년 2월, 도쿄대학 유학 시절부터 친하게 지내온 후배인 도호쿠(東北)대학의 테라사키 교수와 홋카이도(北海道)대학의 하라시마 교수가 우리 부부를 초청하였다. 두 대학에서 세미나가 끝난 후, 두 사람은 각각 우리에게 삿포로와 센다이를 구경시켜 주었다. 특히 센다이(仙台)에서 마츠시마(松島)만을 유람한 일, 그리고 센다이(仙台) 아키호(秋保) 온천 지역에 있는 기요미즈 호텔에서 눈 내리는 날 최고급 노천탕을 즐긴 일이 기억에 남는다.

그때 테라사키 교수가 내게 ‘AAPS’ 펠로우를 신청해 보라’고 권유하였다. 내가 생각도 못 해 본 일

이라고 소극적인 반응을 보이자, 그는 내가 충분한 자격을 갖추었으니 꼭 신청하라고 몇 번에 걸쳐 강권하였다. 그러면서 자기가 AAPS 펠로우를 신청할 때 작성한 컴퓨터 파일을 참고하라며 주었다. 그러면서 좋은 논문 2~3 편을 쓰는 정성으로 신청서를 써야 한다고 강조하였다.

나중에 파일을 열어보니, 그가 발표한 각종 논문 및 학회 발표 사항, 그리고 그것들이 가져온 반향 등이 놀라울 정도로 상세하게 기록되어 있었다. 예컨대 언제 누구를 대상으로 발표한 강연에 몇 명의 청중이 모였으며 그들의 반응이 어땠는지까지가 빠짐없이 기술되어 있었다.

신청서 작성의 노하우를 깨달은 나는 곧 작업에 착수하였다. 고맙게도 내 연구실의 포닥인 C 박사(현 D대 약대 교수)가 오랜 기간에 걸쳐 이 작업을 도와주었다. 이로써 내 일생의 연구 관련 활동을 상세하게 정리할 수 있었다.

신청서에는 AAPS 펠로우 세 사람의 추천서를 첨부하게 되어 있는데, 도쿄대학의 스키야마 교수, 호시(Hoshi, 星) 약과대학의 나가이 교수, 교토대학의 하시다 교수가 추천서를 써 주었다. 이분들은 당시 일본 약제학계의 3대 거목이었다. 이분들이 추천서를 쓰는 것도 보통일이 아니었다. 왜냐하면 의례적인 추천서가 아니라 내 연구 전체를 면밀히 검토하여 주요 연구 주제에 대한 구체적인 비평을 하는 장문(長文)의 추천서를 써야 했기 때문이다. 마지막으로 이들 서류를 총괄하여 AAPS에 신청하는 글을 쓰는 일은 미시간(Michigan) 대학교 약대의 아미돈(G. Amidon) 교수가 해주었다.

2년 가까이 이와 같은 작업을 한 끝에 마침내 학

회의 심사를 통과하였다는 연락을 받았다. 이로써 나는 성균관대 약대의 L 교수와 서울대의 K 교수에 이어 국내 세번째로 AAPS의 펠로우가 되었다. 미국 인맥이 부족한 내가 미국약학회의 펠로우로 선정된 일은 자다가 생각해도 대견한 일이었다. 이 상을 받을 때는 아내도 동행하였다.

한국과학기술한림원(KAST)에는 1998.11에 정회원으로 피촉되었고, 2005년 11에 종신회원

이 되었다. AAPS의 펠로우가 되기 훨씬 전이었다. 2008. 10에는 일본약물동태학회(JSSX)의 펠로우로도 선정되었다.

참, 내가 받은 40개의 상에는 시골 초등학교 졸업시에 받은 민의원(民議員)상과 약대 수석 입학으로 받은 총장상도 들어있다. 아득한 추억 속에 들어 있는 이런 상들이 내 인생에 무슨 의미를 부여하는지 가끔 생각해 본다.

김종국 교수님 1주기

지난 7월 2일 오후 3시, 삼성역 그랜드 인터컨티넨탈 호텔 국화룸에서 고 김종국 교수님의 1주기 추모 모임이 있었다. 이 모임은 ‘도전의 승부사’라는 김 교수님의 유고 자서전의 발간을 기념하는 자리이기도 했다. 고인의 제자들과 지인들로 성황(?)을 이룬 이 모임은 결국 고인의 삶의 성공을 증명해 주는 자리가 되었다.

600페이지가 넘는 자서전 중 500페이지 분량은 고인이 평소에 써 놓으셨던 글들이었고 나머지는 문학생들의 회고담이었다. 책의 머리말은 ‘후손들 보아라’로 시작하는 ‘나의 삶, 나의 인생’이라는 제목의 글이었다. 오랫동안 편찮으신 상태에서 후손들에게 꼭 남기고 싶은 말씀이 있음을 전하는 글이었다. 나이 탓일까? 교수님의 마음이 절절하게 와 닿았다.

자서전에는 교수님의 탄생으로부터 인천에서 보낸 어린 시절, 한국전쟁, 대학생 시절, 미국 유학 및 서울대 약대 교수 시절 전반에 걸친 경험과 관찰이 매우 상세하게 기록되어 있다. 이는 개인사 차원에서뿐만 아니라 인천의 역사 및 서울대 약대 역

사에 매우 귀중한 자료가 될 것임에 틀림없다. 그래서 나는 이 책을 ‘인천연구원’에 참고 자료로 보내도록 조치하였다.

이 책은 ‘서울대학교 약학역사관(관장, 주승재 교수)’의 출판사업의 일환으로 발간되었다. 책의 안쪽 날개에는 김 교수님의 정년퇴임 기념식 동영상 QR코드를 실음으로써 누구든지 휴대폰으로 김 교수님의 육성과 동영상을 듣고 볼 수 있도록 하였다. 이는 내 의견에 따른 것인데 사모님도 매우 좋아하셔서 안도하였다.

이날 행사는 한국약제학회에 1억원을 기부하겠다는 아드님의 경과 보고에 이어 문학생들의 회고담이 있었고, 뒤이어 약계 인사들의 추모 순서가 있었다. 나도 잠시 기회를 얻어 다음과 같이 회고하였다.

세월은 마치 진공청소기처럼 무섭게 세월을 빨아 들여 벌써 김 교수님이 작고하신 지 1년이 지났다. 한 시대를 풍미하고 떠나신 김교수님의 위대한 발자취가 단지 과거라는 이름 하나로 추억 속에 잠기는 것이 너무나 안타깝고 허망하다.

교수님과 내 연구실은 약대 21동 위아래 층에 위치하고 있어서 교수님은 빈번하게 내 연구실에 오셔서 담배를 피고 가시곤 했다. 때로는 “교수님, 이제 그만 가 주세요. 저 바빠요” 할 정도로 자주 오셨다. 또 교수님과 나는 약제학과 물리약학전공 대학원생들의 ‘약학연습’이라는 세미나 강의를 공동으로 지도하였는데, 교수님은 과학 현상을 더 할 나위 없이 쉽게 설명하셨다.


예컨대 “마이크로스피어(microsphere)? 그거 어렵게 생각할 거 하나도 없다. 냄비에 물을 끓여 놓고 계란을 깨 흰자위를 집어넣고 젓가락으로 막 저어주면 생기는 것이 마이크로스피어다”라고 일갈하셨다. 그 간명한 설명에 나와 모든 학생들은 감탄하곤 하였다.

내가 모교 교수가 된 1983년 이후 일본 동경대학에서 본 것을 참고하여 약제학실과 물리약학실 사이에 ‘제물정기전(劑物定期戰)’이라는 체육대회를 창설하였다. 처음에는 봄 가을로 개최하다가 나중에는 가을에만 개최하였다. 이 정기전은 약제학실과 물리약학실 대학원생은 물론 졸업생까지 전부 참석하는 일종의 홈커밍데이 성격을 띄었다. 혹자는 나와 김 교수님 모두 제물포(濟物浦) 고등학교 출신(각 10회와 5회 졸업)이라 이런 이름을 붙였나 오해했을지도 모르겠다. 물리약학 출신들은 제물전이라는 용어 대신 물제전(物劑戰)이라는 이름을 애용하였는데 이는 마치 연고전과 고연전이라는 명칭 싸움 같은 것이었다.

이 제물전에서는 하루 종일 주로 축구, 농구, 배구, 달리기, 탁구 등의 게임을 했는데, 달리기와 탁구 종목에서만은 내가 늘 김 교수님을 이길 수 있었다. 축구 등에서 전반적으로 열세를 면치 못하던 약제학실 입장에서는 김 교수님은 고마우신 적수(敵手)이셨다. 시합 후 실험실이나 야외에서 돼지고기 바비큐를 함께 즐기던 추억도 생생하다. 당

시 이 체육대회는 약대의 다른 군소 전공 대학원생들의 부러움의 대상이었다.

끝으로 사모님이 강건하게 잘 지내고 계심에 감사드리다고 인사하며 회고담을 마쳤다.

김 교수님의 영면을 간절히 기원한다. 

Global Trend



체중감소 목적 GLP-1 사용 태반이 1년 내 중단

68%가 1년 못 채워... 계속 사용 27% 불과·의료비 부담 ↑

체중감소를 위해 글루카곤 유사 펩타이드-1(GLP-1) 수용체 작용제들을 복용 또는 투여받기 시작한 환자들 가운데 68%가 1년 이내에 사용을 중단하고 있는 것으로 나타났다. 이와 함께 GLP-1 수용체 작용제들을 사용한 환자들은 첫해에 의료비가 크게 치솟은 것으로 분석됐다.

미국 미네소타주 동부도시 이진에 본사를 둔 의약품 급여관리업체(PBMs) 프라임 테라퓨틱스社(Prime Therapeutics)와 이 회사의 계열사인 마젤란 Rx 매니지먼트社(Magellan Rx Management)가 보험 청구자료를 통합적으로 분석한 결과를 지난 7월 11일 공개하면서 이 같이 밝혔다.

GLP-1 수용체 작용제들은 2형 당뇨병 치료제로 다빈도 사용되어 온 가운데 최근들어 일부가 체중감소 적응증을 승인받으면서 크게 각광받기에 이른 추세이다. 미국 질병관리센터(CDC)의 자료를 근거로 할 때 미국성인들의 41% 이상이 비만으로 분류되고 있는 가운데 체중감량을 위해 GLP-1 수용체 작용제들을 원하는 수요가 부족 늘어나고 있는 것.

그런데 이처럼 체중감소를 위해 GLP-1 수용체 작용제들을 사용하기 시작한 환자들을 대상으로 1년 차 시점에서 추적조사를 진행한 결과 의료비가 1인당 7,727달러에 달한 것으로 나타난 반면 복약준수도는 취약하게 나타났음이 눈에 띄었다. GLP-1 수용체 작용제들을 복용 또는 투여받기 시작했던 환자들 가운데 1년 후에도 사용을 지속하고 있는 것으로 나타난 비율이 27%에 그친 것으로 집계되었기 때문.

하지만 GLP-1 수용체 작용제들을 계속 사용하고 있는 환자들의 경우 1인당 의료비가 1만3,218달러에 달해 대조그룹에 비해 2배 가까이 높은 수치를 보였다.

체중감소를 위해 GLP-1 수용체 작용제들을 사용하는 비율은 지역이나 급여적용 유무에 따라 상당한 차이를 보인 것으로 나타났다.

프라임 테라퓨틱스 측은 소비패턴 등을 근거로 보험 적용환자들의 체중감소를 위한 GLP-1 수용체 작용제의 사용이 1% 증가할 때마다 고용주 측의 1인당 월 부담액이 14.50달러 추가될 것으로 예상했다.

프라임 테라퓨틱스社의 조셉 리치 부사장 겸 최고 의학책임자는 “근래들어 GLP-1 수용체 작용제들이 FDA로부터 체중감소 적응증을 승인받고 있지만, 분석결과를 보면 상당한 수준의 금전적 투자가 필요한 것으로 나타났다”면서 “우리는 현재 진행 중인 다개년 시험에서 도출된 결과를 예의주시해야 할 필요가 있을 것”이라고 말했다.

과연 GLP-1 수용체 작용제들이 심혈관계 제 증상이나 당뇨병 예방 등 체중감소에 따른 유익성 측면에서 핵심적인 부분들에 낙수효과를 나타낼 수 있을 것인지 지켜볼 필요가 있다는 설명이다. 마찬가지로 의료비 지출이 장기적으로 미치는 영향에 대해서도 주목할 필요가 있어 보인다고 덧붙였다.

한편 미국 임상경제평가연구소(ICER)의 비용효율성 분석 결과를 보면 체중감소를 위해 GLP-1 수용체 작용제들을 사용할 경우 기대가치(expected value) 측면에서 심혈관계 제 증상이나 당뇨병 예방에 비해 2배 높은 약가부담을 감수해야 할 것으로 평가됐다.

참고로 미국에서 체중감소를 위해 GLP-1 수용체 작용제들을 사용할 경우 연간 1만1,500~1만4,000달러(도매인수가 기준)가 소요되고 있다.

FDA, 최초 OTC 경구피임제 ‘오필’ 마침내 승인

전문약품서 전환… 他 경구피임제 허가지위와는 무관

FDA는 경구피임제 ‘오필’(노르게스트렐 정제)의 임신 예방용 OTC 사용(nonprescription use)을 승인했다고 지난 7월 13일 발표했다.

미국에서 처방전을 발급받지 않고도 사용할 수 있는 1일 1회 경구복용 피임제가 허가를 취득한 것은 이번이 처음이다.

프로게스틴 기반 경구피임용 정제가 허가를 취득함에 따라 소비자들은 약국, 편의점, 식료품점(grocery stores) 또는 온라인 등에서 처방전 없이 구입할 수 있게 됐다.

OTC ‘오필’의 공급시점과 가격은 아일랜드의 글로벌 헬스케어 기업 페리고 컴퍼니사(Perrigo Company)에 의해 결정된다.

FDA의 이번 결정과 관계없이 허가를 취득해 발매 중인 다른 경구피임제들의 경우 변함없이 처방전을 필요로 하는 전문약품으로 발매된다.

FDA 약물평가연구센터(CDER)의 패트리시아 카바조니 소장은 “오늘 승인결정으로 미국에서 처음으로 매일 경구복용하는 OTC 피임제가 발매되어 사용될 수 있게 됐다”면서 “지시내용을 준수한 가운데 사용될 경우 매일 복용하는 경구피임제가 안전할 뿐 아니라 의도하지 않았던 임신을 예방하기 위해 현재 사용 중인 다른 OTC 피임대안들보다 더 효과적일 수 있을 것”이라고 지적했다.

‘오필’의 OTC 사용이 가능해짐에 따라 일차적으로 의사와 상담을 위해 내원해야 할 필요없이 경구피임제를 구입할 수 있게 되면서 접근장벽(barriers to access)이 한결 낮아질 수 있게 됐다.

이날 FDA에 따르면 미국에서 매년 610만건에 달하는 임신사례들 가운데 절반에 가까운 비율이 원하지 않았던 경우인 것으로 추정되고 있다. 원치 않는

임신은 조기 산전(産前) 관리의 부족과 조산 위험성의 증가, 신생아 건강, 발달 및 소아건강 등 여러 가지 측면에서 부정적인 영향을 미칠 수 있는 것으로 지적되고 있다.

FDA는 ‘오필’의 OTC 사용으로 이처럼 원치 않았던 임신건수가 감소할 수 있을 뿐 아니라 부정적인 영향을 줄이는 데도 도움이 될 수 있을 것으로 전망했다.

노르게스트렐의 피임효능은 지난 1973년 최초로 허가를 취득한 전문약품 경구피임제를 통해 확립됐다.

노르게스트렐 기반 피임제의 OTC 전환을 신청한 제약사는 최근 페리고 컴퍼니사에 의해 인수된 미국 미시간주 소도시 엘러간 소재 계열사인 HRA 파마사이다.

이날 FDA에 따르면 일련의 연구를 통해 소비자들이 ‘오필’의 사용설명서에 기재되어 있던 정보를 전반적으로 이해한 것으로 나타났다. 바꿔 말하면 ‘오필’이 OTC 제품으로 사용되었을 때 소비자들이 적절하게 복용할 수 있을 것임이 뒷받침되었다는 설명이다.

‘오필’은 매일 동일한 시간에 복용해야 한다. 매일 같은 시간 복용을 준수하는 일은 ‘오필’의 효능을 위해 중요한 부분이다.

‘오필’과 상호작용하는 약물들의 경우 ‘오필’ 뿐 아니라 다른 약물들의 효능이 감소하는 결과로 귀결될 수 있고, 이로 인해 원치 않았던 임신에 이를 수 있다는 점은 소비자들의 유념이 필요한 부분이다. 가장 빈도높게 수반되는 ‘오필’의 부작용은 불규칙한 출혈, 두통, 현훈, 구역, 식욕증가, 복통, 경련 및 복부팽만감 등이다. 유방암 환자 또는 유방암 발병전력 환자들은 ‘오필’을 복용해선 안 된다.

최초 산후 우울증 치료 경구요법제 FDA서 허가

‘저주베’(주라놀론)… 주요 우울장애 치료 신청은 반려

미국 매사추세츠주 캠프리지에 소재한 중추신경계 장애 치료제 개발 전문 제약기업 세이지 테라퓨틱스社(Sage Therapeutics) 및 바이오젠社는 성인 산후 우울증(PPD) 치료제 ‘저주베’(Jurzuvae: 주라놀론) 50mg가 FDA로부터 발매를 승인받았다고 지난 8월 4일 발표했다.

14일 동안 1일 1회 복용하면 산후 우울증 환자에게 수반되는 우울증상들을 신속하게 개선해 줄 수 있는 경구요법제가 FDA의 허가를 취득한 것은 ‘저주베’가 최초이자 유일하다.

‘저주베’는 마약단속국(EDA)이 앞으로 90일 이내에 ‘저주베’를 관리대상 의약품으로 지정할 것으로 예상됨에 따라 오는 4/4분기 중으로 미국시장에서 발매에 들어갈 수 있을 전망이다.

하지만 양사에 따르면 이날 FDA는 성인 주요 우울장애(MDD) 치료제로 제출되었던 주라놀론의 허가신청 건은 반려했다.

주라놀론이 주요 우울장애를 치료하는 데 나타내는 효과를 입증한 데 충분한 자료가 제출되지 않았으며, 따라서 추가시험 또는 복수(複數)의 추가시험이 필요할 수 있을 것임을 FDA가 통보해 왔다는 것이다.

이에 따라 양사는 FDA의 통보내용을 검토한 후 차후 대응방안을 모색한다는 방침이다.

세이지 테라퓨틱스社의 배리 그린 대표는 “산후의 정신건강 문제가 너무나 오랜 기간 동안 간과되어 왔지만, 오늘 ‘저주베’가 허가를 취득함에 따라 그 같은 현실에 변화가 뒤따르는 데 도움이 될 수 있을 것”이라는 말로 환영의 뜻을 표시했다. 여성들이 산후 우울증에 수반되는 증상들을 신속하게 개선해 줄 수 있는 경구요법제를 학습고대해 왔던 만큼 우리가 산후 우울증 치료제를 선보일 수 있게 된 것에 자부심을 느낀다고 덧

붙이기도 했다.

그린 대표는 뒤이어 주요 우울장애 치료제 허가신청 건의 반려와 관련, “환자들 뿐 아니라 현재의 정신건강 위기와 수많은 주요 우울장애 환자들이 증상을 완화하는 데 어려움을 겪고 있음을 상기할 때 대단히 유감스럽게 생각한다”며 “삶을 변화시켜 줄 뇌 건강 의약품을 공급하겠다는 우리의 사명을 다하기 위해 변함없이 사세를 집중해 나갈 것”이라고 다짐했다.

바이오젠社의 크리스토퍼 A. 비바커 대표는 “산후 우울증 치료제 ‘저주베’가 허가를 취득한 것은 진단률과 치료율이 낮은 현실로 인해 어려움을 겪고 있는 다수의 여성들을 위해 이루어진 괄목할 만한 성과의 하나라 할 수 있을 것”이라면서 “우리는 ‘저주베’가 산후 우울증 치료를 위해 중요한 대안이 될 수 있을 것이라는 믿음을 갖고 있다”고 말했다.

주라놀론의 주요 우울장애 치료제 허가신청 건에 대한 FDA의 반려결정과 관련해서는 통보내용을 면밀하게 검토해 차후의 대응방안을 정할 것이라고 덧붙이기도 했다.

‘저주베’의 산후 우울증 치료제 허가결정은 ‘NEST’ 임상개발 프로그램의 결과를 근거로 이루어진 것이다. ‘NEST’ 임상개발 프로그램은 성인 여성 우울증 환자들을 대상으로 진행되었던 ‘ROBIN 시험’과 ‘SKY-LARK 시험’ 등 2건의 시험례들로 구성됐다.

두 시험에서 일차적인 시험목표가 충족되어 주요한 우울증 중등도 측정지표의 하나로 알려진 ‘해밀턴 우울증 등급 척도’(HAMD-17)의 17개 문항을 적용해 15일차에 플라시보 대조그룹과 비교평가했을 때 착수 시점에 비해 괄목할 만한 수준의 평균점수 감소가 관찰됐다.

‘SKYLARK 시험’에서 ‘저주베’ 50mg을 복용한 환

자그룹은 빠르면 3일차부터 우울증 증상들의 꺾임이 관찰되어 45일차까지 지속적으로 나타났음이 눈에 띄면서 핵심적인 전체 이차적 시험목표들이 충족됐다.

두 시험에서 ‘저주베’는 일반적으로 양호한 내약성과 관련된 안전성 프로파일 이 확인됐다.

피험자들의 5%를 상회하는 비율로 플라시보 대조그룹에 비해 가장 빈도높게 수반된 ‘저주제’ 50mg의 부작용을 보면 졸음, 현훈, 설사, 피로 및 요로감염증이 보고됐다.

‘저주베’의 라벨에는 중추신경계 억제작용으로 인한 운전능력 저하 유발을 유념토록 하는 내용의 돌출주의문(a boxed warning)이 삽입되어야 한다.

이에 따라 ‘저주베’를 복용한 여성들은 14일의 복용기간이 지난 후 최소한 12시간이 경과하기 전까지는 운송기관을 운전하거나 정신적인 집중을 필요로 하는 위험한 활동에 참여를 삼가야 한다.

‘저주베’의 임상개발 프로그램을 총괄한 뉴욕주 맨해셋 소재 파인스타인 의학연구소의 크리스티나 텔리지아니디스 교수는 “오늘이 산후 우울증 치료를 위한 신기원이 이룩된 날이라 할 수 있을 것”이라면서 “산후 우울증 환자들에게서 빠르면 3일차에 우울증상들을 신속하게 개선해 줄 수 있는 경구요법 대안으로 ‘저주베’가 확보된 날이기 때문”이라는 말로 의의를 강조했다.

출산 전·후 정신건강 전문가로서 산후 우울증이 산모에게 미치는 파괴적인 영향을 목격해 온 데다 이 증상이 모자 또는 모녀의 교감 뿐 아니라 장기적으로는 아동발달에까지 중요한 영향을 미칠 수 있는 만큼 ‘저주베’가 유의미한 치료대안으로 각광받을 수 있을 것이라는 말로 믿음을 드러내 보이기도 했다.

한편 미국 질병관리센터(CDC)에 따르면 현재 미국에서 여성 8명당 1명 정도의 비율로 산후 우울증을 경험하는 것으로 추정되고 있다. 하지만 전체 산후 우울증 발생사례들 가운데 절반 정도는 진단이 이루어지지 못하고 있다는 것이 전문가들의 지적이다.

연구결과에 따르면 산후 우울증 환자들 가운데 치료를 받는 경우는 15.8%에 불과한 것으로 알려져 있다.

국제 산후지원기구(PSI)의 웬디 N. 데이비스 대표는 “오늘 허가결정이 매년 미국에서 50만명에 달하는 것으로 추정되는 산후 우울증 환자들을 위해 크게 환영할 만한 소식”이라는 말로 의의를 강조했다.

도나네맵 초기 알츠하이머 진행 최대 60% 둔화

릴리, 'TRAILBLAZER-ALZ 2 시험' 전체 결과 공개

일라이 릴리사가 초기 증후성 알츠하이머 환자들에게서 도나네맵이 인지력과 제 기능의 감퇴속도를 크게 둔화시켜 준 것으로 나타난 임상 3상 'TRAILBLAZER-ALZ 2 시험'의 전체적인 결과를 지난 7월 17일 공개했다.

이 자료는 같은 달 16~20일 네덜란드 암스테르담에서 열리고 있는 미국 알츠하이머협회 국제 학술회의(AAIC)에서 발표됐고, 아울러 의학 학술지 '미국 의사회誌'(JAMA)에도 동시에 게재됐다.

일라이 릴리사의 부회장으로 릴리 뉴로사이언스사를 총괄하고 있는 앤 화이트 대표는 "긍정적인 'TRAILBLAZER-ALZ 2 시험' 자료를 보면 새로운 치료대안을 절실히 필요로 하는 알츠하이머 환자들에게 희망을 주는 것"이라면서 "앞선 시험에서 관찰된 긍정적인 임상결과를 반복재현한 질환조절제에 관한 임상 3상 시험례는 'TRAILBLAZER-ALZ 2 시험'이 최초"라고 강조했다.

화이트 대표는 뒤이어 "우리는 도나네맵이 허가를 취득할 경우 알츠하이머 환자들에게 임상적으로 유의미한 유익성을 제공해 줄 수 있을 뿐 아니라 아밀로이드 플라크가 제거된 후 6개월여 만에 치료과정을 종결지을 수도 있을 것이라는 믿음을 갖고 있다"며 "우리는 아밀로이드 표적 치료제들의 접근성에 대한 장애요인들을 지속적으로 제거해야 할 것"이라고 설명했다. 알츠하이머의 복잡한 의료 생태계에서 조기진단을 어렵게 하는 요인들 또한 제거해 나가야 할 것이라고 덧붙이기도 했다.

앞서 일라이 릴리 측은 도나네맵이 임상 3상 'TRAILBLAZER-ALZ 2 시험'에서 일차적 시험목표 뿐 아니라 인지력 및 기능 관련 전체 이차적 시험목표들도 충족한 것으로 나타났다고 공개한 바 있다.

도나네맵은 지난 분기에 FDA 허가신청서 제출이 마친 상태여서 올해 말경 승인 유무에 대한 결론이 도출될 수 있을 전망이다.

기타 세계 각국의 보건당국들에 대한 허가신청서 제출 또한 현재 진행 중인 가운데 이 중 대부분에서 연말까지 검토절차가 마무리될 수 있을 것으로 보인다.

'TRAILBLAZER-ALZ 2 시험'은 착수시점에서 타우 단백질 수치와 무관하게 아밀로이드 양성 초기 증후성을 나타내는 알츠하이머 환자들을 치료하는 용도로 허가신청서가 제출될 때 근거자료의 역할을 했다.

'TRAILBLAZER-ALZ 2 시험'에는 다른 아밀로이드 플라크 표적 치료제 관련 시험례들에 비해 인지 기능 점수와 아밀로이드 수치의 편차가 훨씬 더 크게 나타나는 환자들을 충원한 가운데 진행됐다. 이 시험의 피험자들은 알츠하이머 진행을 예측하게 해 주는 생체지표인자의 하나인 타우 단백질 수치에 따라 저도-중등도 타우 단백질 그룹과 고도 타우 단백질 그룹으로 계층화 분류됐다.

고도 타우 단백질 그룹에 속한 피험자들은 병리학적으로 볼 때 알츠하이머가 상당정도 진행되었음을 의미하는 환자들이었다.

전체 피험자들은 인지력과 제 기능을 평가하는 '통합 알츠하이머 등급 지표'(iADRS)와 '임상 치매 등급 평가총점 지표'(CDR-SB)를 적용한 가운데 18개월 동안 지속적인 평가를 받았다.

그 결과 앞서 보고되었던 바와 같이 경도-중등도 타우 단백질 그룹에 속했고 도나네맵을 사용해 치료를 진행한 피험자들의 경우 인지력과 제 기능 감퇴속도가 iADRS 지표를 적용했을 때 35%, CDR-SB 지표를 적용했을 때 36% 둔화된 것으로 나타났다.

전체 아밀로이드 양성 초기 증후군 알츠하이머 환자 피험자 그룹을 대상으로 도나네맵을 사용해 치료를 진행한 결과를 보면 인지력과 제 기능 감퇴속도가 iADRS 지표를 적용했을 때 22%, CDR-SB 지표를 적용했을 때 29% 둔화된 것으로 분석됐다.

이번에 AAIC 학회에서 발표된 자료를 보면 착수시점에서 알츠하이머의 임상적 또는 병리학적 진행단계와 무관하게 도나네맵으로 치료를 진행했을 때 플라시보 대조그룹과 달리 인지력과 제 기능에 미친 유의성이 확인됐다.

저도-중등도 타우 단백질 피험자 그룹을 대상으로 사전에 예정되었던 하위그룹 대상 분석작업을 진행한 결과를 보면 초기단계에서 도나네맵을 사용한 그룹일수록 유의성이 크게 나타났음이 눈에 띄었다. 경도 인지장애가 나타난 피험자 그룹에서 도나네맵이 iADRS 지표를 적용했을 때 인지력과 제 기능의 감퇴속도가 60% 둔화된 것으로 나타난 가운데 CDR-SB 지표를 적용했을 때도 46% 둔화된 것으로 집계되었을 정도.

마찬가지로 저도-중등도 타우 단백질 피험자 그룹을 대상으로 사후(post-hoc) 하위그룹 분석을 진행한 결과를 보면 도나네맵은 75세 미만 연령대에서 유의성이 좀 더 눈에 띄게 나타났다. 75세 미만 연령대 피험자 그룹에서 도나네맵이 iADRS 지표를 적용했을 때 48%, CDR-SB 지표를 적용했을 때 45% 감퇴속도를 둔화시켜 준 것으로 파악되었기 때문.

반면 75세 이상 연령대에서는 도나네맵이 iADRS 지표를 적용했을 때 인지력 및 제 기능 감퇴속도를 25%, CDR-SB 지표를 적용했을 때 29% 둔화시켜 준 것으로 조사됐다.

이 같은 분석결과는 ApoE4 대립유전자 동반 유무를 포함한 전체 하위그룹에서 대동소이하게 나타났다. 아울러 도나네맵이 나타낸 전체적인 효과를 보면 시험이 진행되는 동안 지속적으로 증가한 것으로 평가되어 플라시보 대조그룹과 비교했을 때 가장 큰 편

차는 18개월 시점에서 관찰됐다.

인디애나대학 의과대학의 리아나 아포스톨로바 교수(신경의학, 방사선학, 의료·분자유전학)는 “이 같은 결과가 알츠하이머를 치료하는 과정에서 진단과 치료가 조기에 이루어질수록 보다 큰 임상적 유의성을 얻을 수 있게 될 것임을 입증한 것”이라고 강조했다.

무엇보다 시험에서 치료를 진행하는 동안 알츠하이머의 진행속도가 지연된 것은 괄목할 만한 부분이며 이는 환자들이 유의미한 시간을 좀 더 오랜 기간 동안 누릴 수 있게 될 것임을 뜻하는 것이라고 아포스톨로바 교수는 지적했다.

축적된 아밀로이드 플라크를 표적으로 작용하는 도나네맵은 치료를 진행한 환자들에게서 플라크 제거효능이 입증된 약물이다.

도나네맵을 사용해 치료를 진행하면 착수시점에서 알츠하이머의 병리학적 단계와 무관하게 아밀로이드 플라크 수치를 괄목할 만하게 감소시켜 준 것으로 나타났다.

전체 피험자들 가운데 도나네맵을 사용해 치료를 진행한 환자그룹은 18개월차에 평가했을 때 아밀로이드 플라크가 평균 84% 감소한 것으로 나타난 반면 플라시보 대조그룹은 1% 감소하는 데 그쳤다.

시험에서 아밀로이드 플라크가 사전에 정해진 기준을 충족할 만큼 제거되었을 때 도나네맵의 사용을 중단할 수 있도록 했다.

전체 피험자들 가운데 절반 가량이 12개월차에 그 같은 기준에 도달한 것으로 나타났으며, 18개월차에는 10명당 약 7명 꼴 같은 기준에 도달한 것으로 분석됐다.

어퍼머티브 액션! 임상시험에는 적용 않나요?

피험자 충원비와 인종별·민족별 구성비 “다로국밥”

최근 미국에서는 대학 입학이나 공무원 채용과정에서 소수인종 또는 소수민족 출신자를 우대하는 정책을 말하는 ‘어퍼머티브 액션’(Affirmative Action)에 대한 위헌 판결이 나오면서 한창 여론심판의 도마 위에 오르고 있는 분위기이다.

하지만 이 ‘어퍼머티브 액션’은 임상시험 피험자를 충원하는 과정에도 반드시 적용되어야 할 것임을 뒷받침하는 조사결과가 나와 주목되고 있다.

임상시험 피험자를 충원하는 과정에서 대표성이 충분히 반영되지 못해 신약을 개발하고 질병과의 싸움을 전개하는 과정에서 보다 나은 대안을 찾는 데 걸림돌로 작용하고 있음이 여실히 드러났기 때문.

한 예로 미국 알츠하이머협회(AA)의 자료를 보면 65세 이상 흑인들의 19%와 히스패닉계/라틴계의 14%, 백인들의 10%가 알츠하이머를 앓는 것으로 나타난 반면 지난 2020년 현재 진행 중이었던 한 알츠하이머 치료제 관련 임상시험의 경우 전체 피험자들의 86%가 백인들로 크게 편중된 가운데 충원되었던 것으로 나타났다는 설명이다.

미국 펜실베이니아주 필라델피아에 소재한 의료 소프트웨어 공급업체 헬스베리티社(HealthVerity)는 지난 7월 18일 공개한 ‘2023년 공급자 다양성 지수(PDI)’ 자료를 통해 이 같이 지적했다.

지난 2020년 처음으로 도출된 PDI 자료는 의료정보보호법(HIPAA)을 준수한 가운데 총 100만건 이상의 의사 진료자료를 대상으로 산출된 미국 최대 규모의 환자 인종적 다양성 관련자료로부터 헬스 데이터의 의학적·약학적 및 사회적 결정요인들을 분석한 내용이 골자를 이루고 있다.

PDI 자료는 임상시험 의뢰자 측이 시험기관들을 확인하고, 피험자 충원이 시험 대상 증상들을 진단받은

환자들의 다양성이 좀 더 충실하게 반영된 가운데 이루어질 수 있도록 하는 데 활용되고 있다.

특히 올해의 PDI 자료는 연령별, 성별, 소득수준별 및 의료비 지급유형별(민간건강보험, 의료보장 또는 의료보호) 등과 같은 요인들이 강화되어 제약기업들과 임상시험수탁기관들(CROs)이 다양성 목표에 도달할 수 있도록 하는 데 한층 더 알찬 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다.

자료를 보면 앞서 인용된 알츠하이머 치료제 임상시험 건의 경우에서 볼 수 있듯이 보다 효과적인 임상시험 결과가 도출될 수 있기 위해서는 소수인종 및 소수민족 환자들이 현행보다 한층 더 광범위하고 다양하게 피험자로 충원되어야 할 것으로 지적됐다.

알츠하이머 치료제 관련 임상시험에서는 이와 함께 연령이 중요한 요인으로 피험자 충원과정에서 고려되어야 할 것으로 나타났다. 미국 알츠하이머협회의 보고서를 보면 기억력 손상을 치료하는 약물들의 임상시험 진행기관 소재지들과 60세 이상 연령대 거주자 비율이 높은 지역들 사이에 확인한 엇박자가 눈에 띄었기 때문.

이 때문에 고령자 거주비율이 높은 곳에 소재한 일부 임상시험 진행기관들의 경우 극심한 부담과 중압감에 직면하고 있는 반면 상당수 피험자들은 임상시험기관에 내원하기 위해 50마일 정도의 원거리를 이동해야 하는 불편을 감수하고 있는 것으로 분석됐다.

보고서는 이로 인해 임상시험이 더디게 진행되고 시간이 지연되는 문제점이 나타나고 있다고 꼬집었다.

FDA, '아일리아' 8mg 제형 3분기內 승인 전망

8월 중순 제조 관련자료 및 기타 정보 제출 예상

리제네론 파마슈티컬스社は FDA가 반려를 통보해 왔던 황반변성 치료제 '아일리아'(에플리버셉트) 8mg 고용량 제형의 허가신청 건과 관련, 3/4분기 중으로 FDA의 심사가 재개될 수 있을 것으로 보인다고 지난 8월 3일 전망했다.

현재 '아일리아'는 2mg 제형이 허가를 취득해 사용되고 있다.

앞서 FDA는 지난 6월 신생혈관 습식 노화 관련 황반변성(wAMD), 당뇨병성 황반부종(DME) 및 당뇨병성 망막병증(DR) 치료제로 허가신청서가 제출되었던 '아일리아' 8mg 고용량 제형에 대해 허가신청 반려를 통보한 바 있다.

당시 FDA는 리제네론 파마슈티컬스 측이 '아일리아' 8mg 제형의 바이알 충전 위탁제조 계약을 체결했던 뉴저지주 서머셋 소재 제 3자 위탁 제조기업 캐탈런트社(Catalent)에 대한 실사가 종결되지 않았다는 사유로 허가신청 반려를 결정했었다.

특히 당시 FDA는 허가신청 반려를 통보하면서 '아일리아' 8mg 제형의 임상적 효용성 또는 안전성 프로파일, 임상시험 설계, 상표부착 및 원료의약품 제조 등과 관련해서 전혀 문제점을 발견하지 못한 데다 추가 임상자료의 제출 또는 추가 임상시험의 진행 또한 리제네론 파마슈티컬스 측에 요구하지 않았다.

다만 FDA는 리제네론 파마슈티컬스 및 캐탈런트 양사에 일부 제조 관련자료와 기타 정보를 제출토록 주문했으며, 이 같은 요건이 충족되면 '아일리아' 8mg 제형의 발매를 승인할 수 있음을 통보했다.

FDA는 일부 제조 관련자료와 기타 정보를 캐탈런트 측이 제출토록 주문했다.

이에 따라 리제네론 파마슈티컬스 측은 이달 중순경 해당자료와 정보가 FDA에 제출될 수 있을 것

로 예상했다.

무엇보다 그 같은 자료가 제출되면 FDA가 심사를 진행하는 데 최우선 순위를 두겠다고 밝혔던 만큼 3/4분기 중으로 '아일리아' 8mg 제형의 승인 유무에 대한 결론이 도출될 수 있을 것으로 보인다고 리제네론 파마슈티컬스 측은 내다봤다.

한편 미국시장을 제외한 글로벌 시장에서 '아일리아'에 대한 독점발매권을 보유하고 있는 바이엘社は 지난 5월 망막정맥 폐쇄(RVO) 후 황반변성 환자들을 대상으로 '아일리아' 8mg 제형의 투여간격을 연장했을 때 나타나는 효능 및 안전성을 기존의 표준요법제인 '아일리아' 2mg 제형과 비교평가하기 위한 임상 3상 시험에 착수했다고 공표한 바 있다.

美 전문 제약사 개발 탄저균 백신 FDA 허가

이머전트 ‘사이펜더스’... 18~65세 연령대 접종대상

미국 메릴랜드주 게이더스버그에 소재한 전문 제약기업 이머전트 바이오솔루션스社(Emergent Bio Solutions)는 자사의 탄저균 백신 ‘사이펜더스’(Dyfundus)가 FDA로부터 허가를 취득했다고 지난 7월 20일 발표했다.

지금까지 ‘AV7909’라는 코드네임으로 불린 ‘사이펜더스’는 탄저균(*Bacillus anthracis*)에 노출된 것으로 의심되거나 탄저균 노출이 확인된 18~65세 연령대 성인들을 위한 노출 후 예방 백신으로 발매를 승인받았다.

‘사이펜더스’는 권고된 항균제와 함께 투여하는 방식으로 사용된다.

‘사이펜더스’가 나타낸 노출 후 예방 효능은 탄저균 흡입을 유도한 동물모델 실험을 통해 평가됐다.

이머전트 바이오솔루션스社의 켈리 워필드 학술·개발 담당부사장은 “이번에 ‘사이펜더스’가 허가를 취득한 것은 이머전트 바이오솔루션스가 미국 정부와 함께 오랜 기간 긴밀하게 협력해 왔음을 나타내는 상징적인 성과이자 우리가 공공보건 보호에 힘을 보태고자 사세를 집중해 왔음을 방증하는 것”이라는 말로 환영의 뜻을 표시했다.

워필드 부사장은 뒤이어 “초기 개발단계에서부터 허가취득까지 소요된 20년의 여정은 이머전트 바이오솔루션스의 학술적·기술적 수완과 협력 역량을 증명하는 중요한 성과의 하나라 할 수 있을 것”이라고 설명했다.

이와 함께 오랜 기간 동안 협력을 지속한 보건부 산하 생물의학첨단연구개발국(BARDA)과 개발 초기 단계에서 지원을 아끼지 않은 미국 국방부 산하 방위고등연구계획국(DARPA), 그리고 국립알러지감염성질환연구소(NIAID) 등에 감사의 뜻을 전하고 싶

다고 덧붙였다.

이머전트 바이오솔루션스社의 폴 윌리엄스 제품사업 담당부사장은 “미국 정부의 탄저균 대비태세의 한 부분을 구성하는 백신이 ‘사이펜더스’라 할 수 있을 것”이라면서 “탄저균은 쉽사리 전파될 수 있는 데다 치명성, 공공보건에 크게 영향을 미칠 수 있는 잠재성 등으로 인해 여전히 우선순위 높은 국가안보 위협요인의 하나”라고 강조했다.

‘사이펜더스’가 허가를 취득한 것은 효과적인 민·관 협력이 국가안보를 위해 성취할 수 있는 성과를 방증하는 것이라고 덧붙이기도 했다.


윌리엄스 부사장은 또 “이머전트 바이오솔루션스가 앞으로도 변함없이 미국 정부와 긴밀하게 협력하면서 이처럼 중요한 백신이 허가를 취득한 후 공급되는 과정에서 차질없는 조달이 이루어질 수 있도록 뒷받침할 것”이라고 덧붙였다.

‘사이펜더스’는 흡착 탄저균(AVA)과 항원보강제로 구성되어 있다.

14일 간격을 두고 2회 접종했을 때 감염으로부터 보호될 수 있도록 해 주는 면역반응을 유도한 것으로 입증됐다.

이 같은 내용은 탄저균으로 인한 대규모 공공보건 비상상황이 발생했을 때 대응이 가능케 될 것임을 의미하는 것이어서 대단히 중요한 부분이다.

‘사이펜더스’는 지난 2018년 12월 FDA에 사전 긴급사용승인(pre-emergency use authorization) 신청서가 제출됐다.

그리고 이듬해부터 미국 정부는 국가 대비태세를 구축하기 위해 ‘사이펜더스’의 조달을 개시했다. 

DATA



1. 국내임상시험 허가현황
2. 해외 바이오의약품 임상현황
3. 의약품 특허목록 및 특허심사정보



국내임상시험 허가 현황

(2023.07.11~2023.08.10)

총 81건

출처 : 식품의약품안전처

제품명	성분명	임상시험 단계	의뢰자
ABL103	ABL103	1상	에이비엘 바이오 주식회사
DW1122	DW1122	1상	대원제약(주)
UI059	UI059	1상	한국유나이티드제약(주)
AMG 510	AMG 510	3상	한국아이큐비아(주)
BBT-207	BBT-207	1/2상	브릿지바이오테라퓨틱스
CKD-391	CKD-331, D337	1상	(주)충근당
아테졸리주맙(RO5541267), 티라고루 맙(RO7092284)	아테졸리주맙(RO5541267), 티라고루 맙(RO7092284)	1b상	파머수티컬리서치어소시에츠코리아
TRTP-101	자가지방유래중간엽줄기세포	1상	(주)셀인셀즈
DLT233	DLT233	생동	(주)다림바이오텍
MG12	MG12	1상	에스엘메타젠
IMP301	IMP301	1상	(주)아이엠지티
GC2124B	GC2124B-T	생동	(주)녹십자
DW1122	DW1122	1상	대원제약(주)
DHP2305	DHP2305	1상	대화제약(주)
ALN-PNP	ALN-PNP	1b상	아이콘클리니컬리서치코리아 (유)
타바파돈(CVL-751) 정	타바파돈(CVL-751)	3상	노보텍아시아코리아(주)
JW0202	JW0202	1상	제이더블유중외제약(주)
Rejuvinox Inj.	Polydeoxyribonucleotide Sodium 5.625mg	연구자 임상시험	분당서울대학교병원
티센트릭주, 아바스틴주	아테졸리주맙, 베바시주맙	연구자 임상시험	서울대학교병원
펙수클루정40밀리그램(펙수프라잔염산 염)(DWP14012)	펙수프라잔염산염	3상	주식회사 아이엔테라퓨틱스
렉라자정(레이저티닙)	렉라자정(레이저티닙)	연구자 임상시험	삼성서울병원
G2006-T	G2006-T	1상	(주)비씨월드제약
렉라자정	레이저티닙메실산염일수화물	연구자 임상시험	연세대학교의과대학 강남세브란스병원
AJU-A707	AJU-A707	생동	아주약품(주)
FAR	FAR	1상	(주)동구바이오제약
이파타설팅	이파타설팅	연장	한국로슈
KSB-10301	KSB-10301	2상	주식회사케이에스비투젠
오데빅시바트(A4250)	A4250	3상	아이엔씨리서치사우쓰코리아 유회회사
VVZ-149 주사	VVZ-149	1상	(주)비보존
타바파돈(CVL-751) 정	타바파돈(CVL-751)	3상	노보텍아시아코리아(주)
젠퍼리주	Dostarlimab	연구자 임상시험	연세대학교의과대학세브란스병원
LCB01-0371	LCB01-0371	2a상	레고캠바이오사이언스

제품명	성분명	임상시험 단계	의뢰자
GC2133A	GC2133A-1, GC2133A-2	1상	(주)녹십자
동화디트로판정(G04BD04) 환인아토목 세틴캡슐40밀리그램(N06BA09) 환인아 토목세틴캡슐80밀리그램(N06BA09)	동화디트로판정(G04BD04) 환인아토목 세틴캡슐40밀리그램(N06BA09) 환인아 토목세틴캡슐80밀리그램(N06BA09)	연구자 임상시험	전남대학교병원
PF-07901801	PF-07901801	1/2상	한국화이자제약(주)
CMG190303	CMG190303	3상	(주)씨엠지제약
DMX-101, DM-BTPS, DM-BNCT	DMX-101, DM-BTPS, DM-BNCT	1상	다원메덱스
BAY 94-8862	BAY 94-8862	3상	바이엘코리아(주)
Forintamig (RO7425781)	Forintamig (RO7425781) (GPCR5D CD3 TCB)	1/2상	한국로슈
PT009	PT009	3상	한국아스트라제네카(주)
아니프롤루맵	아니프롤루맵(Anifrolumab, MEDI-546)	3상	한국아스트라제네카(주)
MEDI5752	MEDI5752	3상	한국아스트라제네카(주)
LEM-mR203	LEM-mR203	1상	(주)레모넥스
DKP21103	DKP21103A, DKP21103B	1상	동광제약(주)
DSP-5336	DSP-5336-09	1/2상	한국파렉셀주식회사
AdCLD-CoV19-1 OMI	AdCLD-CoV19-1 OMI	3상	주식회사 셀리드
AJU-S56	레코플라본 일수화물	3상	아주약품(주)
LPTC101	나프록센, 에스오메프라졸	생동	(주)라이트팜텍
GLL6TE(가칭)정	테라조신염산염수화물	생동	지엘파마(주)
AB122 주, AB154 주, AB680 주	돔바날리맵(AB154), 짐베렐리맵 (AB122), 캄리클러스타트(AB680)	2상	노보텍아시아코리아(주)
AD-209	AD-209	1상	애드파마주식회사
벤리스타	Belimumab (GSK1550188/HGS1006)	2/3상	(주)글락소스미스클라인
DW6017	보노프라잔푸마르산염 20mg	생동	동화약품(주)
알렙틴정	아젤라스틴염산염	생동	(주)더유제약
MMP-113정	MMP-113	생동	명문제약(주)
DKP21103	DKP21103A, DKP21103B	1상	동광제약(주)
AK-D310	AK-D310	생동	알보젠코리아(주)
무코스타서방정150mg	Rebamipide	3상	가톨릭대학교성빈센트병원
CTP0302	CTP0302	3상	(주) 태준제약
BR2019	BR2019	생동	(주)보령
RO7565020	RO7565020	1상	랩콤코리아 유한회사
IGM-8444	IGM-8444	1b상	랩콤코리아 유한회사
BI 655130	BI 655130	3상	한국베링거인겔하임(주)
AD-224B	AD-224B	1상	애드파마주식회사
BR2019	BR2019	생동	(주)보령
티라고루맵(Tiragolumab, RO7092284)	티라고루맵 (RO7092284)	3상	한국로슈
리보세라닙(Rivoceranib)	리보세라닙 메실레이트	연구자 임상시험	재단법인아산사회복지재단서울아산병원

제품명	성분명	임상시험 단계	의뢰자
조인스정200밀리그램	반하연조엑스, 진피연조엑스, 맥아연조엑스, 백출연조엑스, 신곡연조엑스, 창출연조엑스, 인삼연조엑스, 황기연조엑스, 천마연조엑스, 복령연조엑스, 택사연조엑스, 건강연조엑스, 황백연조엑스, 생강연조엑스	1상	경희대학교 한의과대학 본초학교실
BI 1291583	BI 1291583 XX	2상	한국베링거인겔하임(주)
피안리맵(REGN3767)/세마플리맵(REGN2810)	피안리맵(REGN3767)/세마플리맵(REGN2810)	2/3상	아이콘클리니컬리서치코리아 (유)
판토록정, 데놀정, 후라시닐정, 테라싸이 클린캡슐, 종근당아목시실린캡슐, 클래리 시드필름코팅정	판토프라졸 등	연구자 임상시험	가톨릭대학교 인천성모병원
DKP211041	DKP211041A, DKP21104B	1상	동광제약(주)
SA22002T	A22002R	생동	삼아제약(주)
DWJ1567	DWJ1567	생동	(주)대웅제약
DWJ1568	DWJ1568	생동	(주)대웅제약
RSVPreF3	RSVPreF3	2b상	(주)글락소스미스클라인
펙수클루정 40밀리그램	Fexuprazan 40mg	연구자 임상시험	학교법인가톨릭학원 가톨릭대학교 서울성모병원
BI 764532	BI 764532	2상	한국베링거인겔하임(주)
GDC-1971 (R07517834)	GDC-1971 (R07517834)	1b상	피피디디벨럽먼트피티이엘티디
PHE885	PHE885	2상	한국노바티스(주)
LY3437943	LY3437943	3상	한국릴리

해외 바이오의약품 임상 현황

(2023.07.10~2023.08.06)

미국 97건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05957367	A Study of DCC-3116 in Combination With Anti-cancer Therapies in Participants With Advanced Malignancies	Drug: DCC-3116 Drug: Ripretinib Drug: Cetuximab Drug: Encorafenib	Phase 1 Phase 2
NCT05734560	D2C7-IT and 2141-V11 in Newly Diagnosed GBM Patients	Drug: D2C7-IT Drug: 2141-V11	Phase 1 Phase 2
NCT05669352	A Phase 1/2 Study of Oral IRAK-4 Inhibitor CA-4948 in Combination With Pembrolizumab Following Stereotactic Radiosurgery in Patients With Melanoma Brain Metastases	Drug: CA-4948 Drug: Pembrolizumab	Phase 1 Phase 2
NCT05486481	Venetoclax, Daratumumab, and Dexamethasone for Systemic Light-Chain Amyloidosis With Translocation (11;14) (ALTITUDE)	Drug: Venetoclax Drug: Dexamethasone Drug: Daratumumab	Phase 1 Phase 2
NCT05159453	Dose Response Study of Transdermal Human Insulin in Patients	Biological: Human Insulin Device: Finger-actuated, Metered Pump Sprayer	Phase 2 Phase 3
NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis	Device: NovoTTF-200A Drug: Pembrolizumab	Phase 1 Phase 2
NCT03520751	Phase I/IIa Trial of scAAV1.tMCK.NTF3 for Treatment of CMT1A	Drug: scAAV1.tMCK.NTF3	Phase 1 Phase 2
NCT02522611	Periganglionic Resiniferatoxin for the Treatment of Intractable Pain Due to Cancer-induced Bone Pain	Drug: Resiniferatoxin	Phase 1 Phase 2
NCT05878860	ATSN-201 Gene Therapy in RS1-Associated X-linked Retinoschisis	Biological: ATSN-201	Phase 1 Phase 2
NCT05973734	Islet Transplantation With Recipient T-Reg Cells or Deceased Donor Vertebral Bone Marrow Therapy	Biological: Infusion of recipient T regulatory cell Biological: Infusion of concomitant Donor Derived Vertebral Bone Marrow	Phase 1
NCT05967455	Homologous Re-infection With Dengue 1 or Dengue 3	Biological: Dengue virus 1 Live Virus Human Challenge (DENV-1-LVHC) Biological: Dengue virus 3 Live Virus Human Challenge (DENV-3-LVHC)	Phase 1
NCT05957367	A Study of DCC-3116 in Combination With Anti-cancer Therapies in Participants With Advanced Malignancies	Drug: DCC-3116 Drug: Ripretinib Drug: Cetuximab Drug: Encorafenib	Phase 1 Phase 2
NCT05734560	D2C7-IT and 2141-V11 in Newly Diagnosed GBM Patients	Drug: D2C7-IT Drug: 2141-V11	Phase 1 Phase 2
NCT05159453	Dose Response Study of Transdermal Human Insulin in Patients	Biological: Human Insulin Device: Finger-actuated, Metered Pump Sprayer	Phase 2 Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05669352	A Phase 1/2 Study of Oral IRAK-4 Inhibitor CA-4948 in Combination With Pembrolizumab Following Stereotactic Radiosurgery in Patients With Melanoma Brain Metastases	Drug: CA-4948 Drug: Pembrolizumab	Phase 1 Phase 2
NCT05486481	Venetoclax, Daratumumab, and Dexamethasone for Systemic Light-Chain Amyloidosis With Translocation (11;14) (ALTITUDE)	Drug: Venetoclax Drug: Dexamethasone Drug: Daratumumab	Phase 1 Phase 2
NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis	Device: NovoTTF-200A Drug: Pembrolizumab	Phase 1 Phase 2
NCT03520751	Phase I/IIa Trial of scAAV1.tMCK.NTF3 for Treatment of CMT1A	Drug: scAAV1.tMCK.NTF3	Phase 1 Phase 2
NCT02522611	Periganglionic Resiniferatoxin for the Treatment of Intractable Pain Due to Cancer-induced Bone Pain	Drug: Resiniferatoxin	Phase 1 Phase 2
NCT05878860	ATSN-201 Gene Therapy in RS1-Associated X-linked Retinoschisis	Biological: ATSN-201	Phase 1 Phase 2
NCT05973734	Islet Transplantation With Recipient T-Reg Cells or Deceased Donor Vertebral Bone Marrow Therapy	Biological: Infusion of recipient T regulatory cell Biological: Infusion of concomitant Donor Derived Vertebral Bone Marrow	Phase 1
NCT05967455	Homologous Re-infection With Dengue 1 or Dengue 3	Biological: Dengue virus 1 Live Virus Human Challenge (DENV-1- LVHC) Biological: Dengue virus 3 Live Virus Human Challenge (DENV-3- LVHC)	Phase 1
NCT05852717	Safety and Efficacy of Epcoritamab With Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) Salvage Chemotherapy in Relapsed Refractory Large B-cell Lymphoma	Procedure: AutoSCT Drug: GDP Drug: Epcoritamab	Phase 2
NCT05821088	Tafasitamab and Lenalidomide Followed by Tafasitamab and ICE as Salvage Therapy for Transplant Eligible Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma	Procedure: Biopsy Procedure: Biospecimen Collection Drug: Carboplatin Procedure: Computed Tomography Drug: Etoposide Drug: Ifosfamide Drug: Lenalidomide Procedure: Positron Emission Tomography Biological: Tafasitamab	Phase 2
NCT05797246	Bevacizumab in Adults With Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP)	Drug: Bevacizumab	Phase 2
NCT05775471	Pembrolizumab and Enfortumab Vedotin With Pembrolizumab Prior to and After Radical Nephroureterectomy for High-Risk Upper Tract Urothelial Cancer	Procedure: Biopsy Procedure: Biospecimen Collection Drug: Enfortumab Vedotin Procedure: MR Urography Procedure: Nephroureterectomy Biological: Pembrolizumab	Phase 2
NCT05757843	Using Circulating Tumor DNA to Personalize Duration of Consolidation Durvalumab	Diagnostic Test: Signatera ctDNA test Drug: Durvalumab	Phase 2
NCT05655949	Y-90 With Durvalumab/Gem/Cis in Intrahepatic Cholangio	Drug: Gemcitabine Drug: Cisplatin Drug: Durvalumab Radiation: Yttrium-90	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05722327	Phase I Trial of Adagrasib (MRTX849) in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Patients With Colorectal Cancer	Drug: MRTX849 Drug: Irinotecan Drug: Cetuximab	Phase 1
NCT05672251	Loncastuximab Tesirine and Mosunetuzumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	Procedure: Biopsy Procedure: Biospecimen Collection Procedure: Computed Tomography Biological: Loncastuximab Tesirine Biological: Mosunetuzumab Procedure: Positron Emission Tomography	Phase 2
NCT05669846	Responder-derived FMT (R-FMT) and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory PD-L1 Positive NSCLC	Drug: Fecal Microbiota Transplant (FMT) Drug: Pembrolizumab	Phase 2
NCT05535855	UCD19 CAR T Therapy in Adults With B-ALL and MRD Positivity in CR1	Drug: CD19 Directed CAR T Cell	Phase 1
NCT05377827	Dose-Escalation and Dose-Expansion Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Anti-CD7 Allogeneic CAR T-Cells (WU-CART-007) in Patients With CD7+ Hematologic Malignancies	Biological: WU-CART-007	Phase 1
NCT05309616	Effects of Interleukin (IL)-17A Inhibition on Idiopathic Subglottic Stenosis	Drug: Taltz	Phase 2
NCT05283109	ETAPA I: Peptide-based Tumor Associated Antigen Vaccine in GBM	Biological: Tumor Associated Antigen Peptide Vaccine P30-EPS Vaccine Drug: Hiltonol	Phase 1
NCT05161533	Hypofractionated Radiation Therapy After Durvalumab and Chemotherapy for the Treatment of Stage IV Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, CASPIAN-RT Trial	Drug: Carboplatin Drug: Cisplatin Biological: Durvalumab Drug: Etoposide Radiation: Hypofractionated Radiation Therapy Other: Quality-of-Life Assessment Other: Questionnaire Administration	Phase 2
NCT05067595	Fecal Microbiota Transplant and Dietary Fiber Supplementation for the Treatment of Gut Graft Versus Host Disease	Procedure: Colonoscopy Biological: Fecal Microbiota Transplantation Dietary Supplement: Nutritional Supplementation Other: Survey Administration	Phase 1
NCT04903795	Bispecific T Cell Engager BR1E for Patients With Grade IV Malignant Glioma	Drug: hEGFRvIII-CD3 (BR1E)	Phase 1
NCT04892875	A Study of Concurrent Chemoradiation in Combination With or Without PD1 Inhibitor AB122 Adenosine 2a Receptor / Adenosine 2b Receptor Inhibitor AB928 Therapies in Locally Advanced Head and Neck Cancers	Drug: Zimberelimab Drug: Etrumadenant Drug: Cisplatin Radiation: Radiation	Phase 1
NCT04881240	Study of CD19-directed Allogeneic Memory T-cell Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ Leukemia	Biological: CD19-CAR(Mem) T- cells Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine Drug: Mesna Device: CliniMACS Procedure: Leukapheresis	Phase 1
NCT04044534	Intranasal Insulin for Posttraumatic Stress Disorder	Drug: Intranasal insulin Drug: Placebo	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT04466475	Radioimmunotherapy (211At-OKT10- B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma	Biological: Astatine At 211 Anti-CD38 Monoclonal Antibody OKT10- B10 Drug: Melphalan Procedure: Peripheral Blood Stem Cell Transplantation	Phase 1
NCT04153422	IVIg in the Treatment of Autoimmune Small Fiber Neuropathy With TS-HDS, FGFR-3, or Plexin D1 Antibodies	Drug: Panzyga IVIG Drug: Placebo	Phase 2
NCT03552796	sEphB4-HSA in Treating Participants With BCG-Unresponsive or Refractory Bladder Cancer	Other: Pharmacokinetic Study Biological: Recombinant EphB4- HSA Fusion Protein	Phase 1
NCT05972733	Serologic Assay Validation and Proficiency Testing of HIL-214 in Adults	Biological: HIL-214	Phase 2
NCT05934448	Pembro Plus CAR T-cell Therapy in R/R in PMBCL	Drug: Pembrolizumab Drug: Lymphodepletion Chemotherapy Drug: Chimeric Antigen Receptor (CAR) Therapy Infusion Procedure: Leukapheresis	Phase 2
NCT05856890	HepB mAb19 in Chronic Hepatitis B	Biological: HepB mAb19 Other: Sterile Saline	Phase 1
NCT05052957	hSTAR GBM (Hematopoetic Stem Cell (HPC) Rescue for GBM)	Biological: P140K-MGMT Drug: O6-benzylguanine Radiation: Photon Based Radiotherapy Drug: temozolomide Drug: Filgrastim Drug: carmustine	Phase 2
NCT05678205	A Clinical Trial of the Safety and Anti-Tumor Activity of AB-201 in Subjects With Advanced HER2+ Solid Tumors	Drug: AB-201 Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine	Phase 1 Phase 2
NCT05846789	Phase II Trial of Carboplatin +/- Tocilizumab for Metastatic Triple Negative and ER-low Breast Cancers	Drug: Carboplatin Drug: Tocilizumab	Phase 2
NCT05715229	Immune Profile Selection By Fraction of ctDNA in Patients With Advanced NSCLC Treated With Immunotherapy	Drug: Nivolumab Drug: Ipilimumab Drug: Carboplatin Drug: Paclitaxel Drug: Pemetrexed	Phase 2
NCT05588388	Study of Bevacizumab in Combination With Chemoimmunotherapy and Atezolizumab in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer and Liver Metastases	Drug: Bevacizumab	Phase 2
NCT05145816	Phase 1/2a Study of Belantamab Mafodotin in Relapsed or Refractory AL Amyloidosis	Drug: Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (6 weeks) Drug: Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (4 weeks) Drug: Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (8 weeks) Drug: Belantamab mafodotin 1.9 mg/kg (8 weeks) Drug: Belantamab mafodotin 1.9mg/kg or 2.5mg/kg every 4 weeks, 6 weeks or 8 weeks as determined by Part 1 recommended dosages	Phase 1 Phase 2
NCT05545072	Add-on Dupilumab for AFRS as Postoperative Therapy (ADAPT)	Drug: Dupilumab 300 MG/2 ML Subcutaneous Solution Drug: Placebo	Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05896163	A Study to Learn About the Effects of Two Study Medicines (Maplirpcept [PF-07901801] And Glofitamab) When Given Together In People With Relapsed Or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma.	Drug: maplirpcept (PF- 07901801) Drug: Glofitamab Drug: Obinutuzumab	Phase 1 Phase 2
NCT05835206	Further MT for Antibiotic-Resistant Bacterial Colonization in Inpatients	Drug: Microbiome Therapeutic Drug: Placebo	Phase 2
NCT05813327	Neoadjuvant ADI-PEG 20 + Ifosfamide + Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma	Drug: ADI PEG20 Drug: Ifosfamide Radiation: Radiotherapy Drug: Mesna	Phase 1 Phase 2
NCT05921903	A Study on the Immune Response and Safety of an RSV Vaccine When Given to Adults 50 Years of Age and Above Who Received Lung or Kidney Transplant and Are at an Increased Risk of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease and Compared to Healthy Adults 50 Years of Age and Above	Biological: RSVPreF3 OA Investigational Vaccine	Phase 2
NCT05856331	Study of INBRX-101 Compared to Plasma-derived A1PI Therapy in Adults With AATD Emphysema	Drug: INBRX-101 Drug: Zemaira	Phase 2
NCT05638581	Trauma Resuscitation With Low-Titer Group O Whole Blood or Products	Biological: LTOWB Biological: Components	Phase 3
NCT05695391	SCOPE HIM SCOPE HIM	Biological: Coagulation Factor VIIa (Recombinant)	Phase 3
NCT05935098	A Study of BGB-A3055, Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors	Drug: BGB-A3055 Drug: Tislelizumab	Phase 1
NCT05932654	POC Study to Evaluate BSI-045B Monotherapy and BSI-045B add-on Therapy With Dupilumab in Atopic Dermatitis	Drug: BSI-045B Drug: Dupilumab	Phase 2
NCT05903794	A Study of EXG102-031 in Patients With wAMD (Everest)	Biological: EXG102-031	Phase 1
NCT05903092	MOnalizumab in Combination With durvalumab (MEDI4736) Plus Platinum-based chemotherapy for First-line Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer	Drug: Durvalumab Drug: Monalizumab Drug: Carboplatin or Cisplatin Drug: Etoposide	Phase 2
NCT05879120	Randomized Study of Neo-adjuvant and Adjuvant Pembrolizumab With and Without Targeted Blood Brain Barrier Opening Using Exablate MRI-guided Focused Ultrasound (Exablate MRgFUS) for Recurrent Glioblastoma	Drug: Pembrolizumab Device: Exablate MRgFUS + neoadjuvant pembrolizumab	Phase 2
NCT05911321	Isa-Pom-Dex in Elderly/Frail Subjects With RRMM	Drug: Isatuximab Drug: Pomalidomide Drug: Dexamethasone	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05805371	PSCA-Targeting CAR-T Cells Plus or Minus Radiation for the Treatment of Patients With PSCA+ Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Biological: Autologous Anti-PSCA- CAR-4-1BB/TCRzeta-CD19t-expressing T-lymphocytes Procedure: Biopsy Procedure: Biospecimen Collection Procedure: Bone Scan Procedure: Computed Tomography Radiation: External Beam Radiation Therapy Procedure: Leukapheresis Procedure: Lymphodepletion Therapy	Phase 1
NCT05568550	Pembro With Radiation With or Without Olaparib	Biological: Pembrolizumab Drug: Olaparib Drug: Androgen Deprivation Therapy Radiation: Radiation Therapy	Phase 2
NCT05873205	Open-Label, Phase II Trial of Isatuximab for Patients With Refractory Immune Cytopenias After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation	Biological: Isatuximab	Phase 2
NCT05771480	Durvalumab With Chemotherapy as First Line Treatment in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers (aBTCs)	Biological: Durvalumab Drug: Gemcitabine monotherapy Drug: Gemcitabine + cisplatin Drug: Gemcitabine + oxaliplatin Drug: Gemcitabine + carboplatin Drug: Gemcitabine + cisplatin + S-1 Drug: Gemcitabine + S-1 Drug: Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel	Phase 3
NCT05945485	A Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Two Doses of DCVC H1 HA mRNA-LNP in Healthy Adults	Biological: DCVC H1 HA mRNA vaccine Biological: Quadrivalent Recombinant Seasonal Influenza Vaccine Other: Sodium Chloride, 0.9%	Phase 1
NCT05877508	Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for Long COVID (COVID- 19)	Drug: AER002 Other: Placebo	Phase 2
NCT05819892	Phase I Trial Testing the Safety and Tolerability of Chemoradiation Followed by Chemotherapy + Dostarlimab for Stage IIIC, Node Positive, Endometrial Cancer	Drug: Paclitaxel Drug: Carboplatin Drug: Dostarlimab Drug: Cisplatin	Phase 1
NCT05727384	Improving Physical Function in Older Adults Using an Anti-inflammation Drug: The RIGHT Study	Drug: Clazakizumab Drug: Placebo	Phase 2
NCT05478837	Genetically Modified Cells (KIND T Cells) for the Treatment of HLA-A*0201-Positive Patients With H3.3K27M-Mutated Glioma	Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine Biological: Autologous Anti-H3.3K27M TCR-expressing T-cells	Phase 1
NCT05453396	Loncastuximab Tesirine for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies	Biological: Loncastuximab Tesirine	Phase 2
NCT05010564	Trivalent CAR-T Cell in Acute B- Lineage Leukemia (TRICAR-ALL)	Genetic: Autologous TRICAR-ALL T- cells and lymphodepletion chemotherapy	Phase 1
NCT05356897	Tucatinib Combined With Trastuzumab and TAS-102 for the Treatment of HER2 Positive Metastatic Colorectal Cancer in Molecularly Selected Patients, 3T Study	Biological: Trastuzumab Drug: Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride Drug: Tucatinib	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05903339	Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Ferritin Nanoparticles Expressing Native-like HIV-1 Envelope Trimers Followed by Boost With mRNA Lipid Nanoparticles Encoding a Native-like HIV-1 Envelope Trimer in Adults Without HIV	Drug: V3G CH848 Pr-NP1 60mcg Drug: 3M-052-AF 5mcg Drug: Alum 500 mcg Drug: V3G CH848 mRNA-Tr2 50mcg Drug: ACU-026- 001-1 2.0mg Drug: V3G CH848 Pr-NP1 100mcg	Phase 1
NCT05936151	A Study of Retatrutide (LY3437943) on Renal Function in Participants With Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease With or Without Type 2 Diabetes	Drug: LY3437943 Drug: Placebo	Phase 2
NCT05882734	M1774 in Combination With Cemiplimab in Participants With Non-Squamous NSCLC (DDRiver NSCLC 322)	Drug: M1774 Drug: Cemiplimab	Phase 1 Phase 2
NCT05407441	Tazemetostat+Nivo/Ipi in INI1- Neg/SMARCA4-Def Tumors	Drug: Tazemetostat Drug: Nivolumab Drug: Ipilimumab	Phase 1 Phase 2
NCT05910801	Tafasitamab, Lenalidomide and Venetoclax for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma	Procedure: Biopsy Procedure: Biospecimen Collection Procedure: Bone Marrow Aspiration Procedure: Bone Marrow Biopsy Procedure: Computed Tomography Drug: Lenalidomide Procedure: Lumbar Puncture Procedure: Magnetic Resonance Imaging Procedure: Positron Emission Tomography Biological:Tafasitamab Drug: Venetoclax	Phase 2
NCT05892432	Clinical Trial of Rybelsus (Semaglutide) Among Adults With Alcohol Use Disorder (AUD)	Drug: Semaglutide 3 MG [Rybelsus] Drug: Semaglutide 7 MG [Rybelsus] Drug: Placebo	Phase 2
NCT05801939	Cevostamab Following CAR T Cell Therapy for RRMM	Drug: Cevostamab	Phase 2
NCT05718869	Tafasitamab and Zanubrutinib for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, TaZA CLL Study	Procedure: Biospecimen Collection Procedure: Bone Marrow Biopsy Procedure: Computed Tomography Biological: Tafasitamab Drug: Zanubrutinib	Phase 2
NCT05700630	Ph1 Study of FT538 Alone and With Vorinostat for Persistent Low-Level HIV Viremia	Biological: FT538 Drug: Vorinostat	Phase 1
NCT05609630	Study of Oral Upadacitinib and Subcutaneous/ Intravenous Tocilizumab to Evaluate Change in Disease Activity, Adverse Events and How Drug Moves Through the Body of Pediatric and Adolescent Participants With Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.	Drug: Upadacitinib Drug: Tocilizumab	Phase 3
NCT05350774	Immunotherapy for Neurological Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2	Drug: IV normal saline Drug: IV immunoglobulin	Phase 2
NCT05916560	A Study of LY3437943 in Participants With Impaired and Normal Liver Function	Drug: LY3437943	Phase 1

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05321940	Safety Trial of STING-dependent Activators and Stimulated Dendritic Cells for Aggressive Relapsed/Refractory Leukemias	Biological: STING-Dependent Activators (STAVs) Loaded Autologous Leukemic Cells Biological: Dendritic Cell Vaccine	Phase 1
NCT05925803	Determine Effectiveness of Anifrolumab In Systemic Sclerosis (DAISY)	Biological: Anifrolumab (blinded) Drug: Placebo (blinded) Biological: Anifrolumab (unblinded, open label)	Phase 3
NCT05918250	mRNA-2736 for Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	Biological: mRNA-2736	Phase 1
NCT05869955	A Study of CC-97540 in Participants With Severe, Refractory Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	Drug: CC-97540 Drug: Fludarabine Drug: Cyclophosphamide	Phase 1
NCT05626322	Effects of Maplirpacept (PF- 07901801), Tafasitamab, and Lenalidomide in People With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	Drug: Maplirpacept Drug: Tafasitamab Drug: Lenalidomide	Phase 2
NCT05722938	Efficacy and Safety of Trimodulin (BT588) in Subjects With Severe Community-acquired Pneumonia (sCAP)	Drug: Trimodulin Drug: Placebo (human albumin 1%)	Phase 3

독일 11건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05937295	FusionVAC22_01: Fusion Transcript-based Peptide Vaccine Combined With Immune Checkpoint Inhibition	Drug: Fusion-VAC-XS15	Phase 1
NCT05958121	IMA402 T Cell-Engaging Receptor Molecule (TC-ER) in Recurrent and/or Refractory Solid Tumors	Biological: IMA402 (Phase Ia) Biological: IMA402 (Phase Ib) Biological: IMA402 (Phase II)	Phase 1 Phase 2
NCT05904106	Venetoclax Plus Azacitidine Versus Intensive Chemotherapy for Fit Patients With Newly Diagnosed NPM1 Mutated AML	Drug: Venetoclax plus Azacitidine Drug: standard of care chemotherapy plus gemtuzumab ozogamicin	Phase 2
NCT05704829	NeoAdjuvant Therapy With Trastuzumab-deruxtecan Versus hemotherapy+Trastuzumab+Pertuzumab in HER2+ Early Breast Cancer	Drug: Trastuzumab deruxtecan Drug: Standard-of-Care	Phase 2
NCT05257083	A Study of Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleucl Versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	Drug: Daratumumab Drug: Bortezomib Drug: Lenalidomide Drug: Dexamethasone Drug: Ciltacabtagene Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine	Phase 3
NCT05925803	Determine Effectiveness of Anifrolumab In Systemic Sclerosis (DAISY)	Biological: Anifrolumab (blinded) Drug: Placebo (blinded) Biological: Anifrolumab (unblinded, open label)	Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05921903	A Study on the Immune Response and Safety of an RSV Vaccine When Given to Adults 50 Years of Age and Above Who Received Lung or Kidney Transplant and Are at an Increased Risk of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease and Compared to Healthy Adults 50 Years of Age and Above	Biological: RSVPreF3 OA Investigational Vaccine	Phase 2
NCT05771480	Durvalumab With Chemotherapy as First Line Treatment in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers (aBTCs)	Biological: Durvalumab Drug: Gemcitabine monotherapy Drug: Gemcitabine + cisplatin Drug: Gemcitabine + oxaliplatin Drug: Gemcitabine + carboplatin Drug: Gemcitabine + cisplatin + S-1 Drug: Gemcitabine + S-1 Drug: Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel	Phase 3
NCT05936359	A Study to Evaluate INCA033989 Administered as a Monotherapy or in Combination With Ruxolitinib in Participants With Myeloproliferative Neoplasms	Drug: INCA033989 Drug: Ruxolitinib	Phase 1
NCT05869955	A Study of CC-97540 in Participants With Severe, Refractory Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	Drug: CC-97540 Drug: Fludarabine Drug: Cyclophosphamide	Phase 1
NCT05722938	Efficacy and Safety of Trimodulin (BT588) in Subjects With Severe Community-acquired Pneumonia (sCAP)	Drug: Trimodulin Drug: Placebo (human albumin 1%)	Phase 3

중국 50건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05949619	A Study of BL-M02D1 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer or Other Solid Tumors	Drug: BL-M02D1	Phase 1 Phase 2
NCT05949606	A Study of SI-B001+SI-B003± Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	Drug: SI-B001 Drug: SI-B003	Phase 1 Phase 2
NCT05944978	A Study of GNC-035 in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Hematological Malignancies	Drug: GNC-035	Phase 1 Phase 2
NCT05455034	Single-cell Sequencing of BLF to Guide the Treatment of Radiation Pneumonitis or Immune Checkpoint Inhibitor Pneumonitis	Genetic: single-cell sequencing	Phase 1 Phase 2
NCT05975463	Hepatic Artery Infusion of Adebrelimab Combined With Bevacizumab in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma With Failure of Systemic Therapy Combined With Interventional Therapy	Procedure: HAIC Drug: Adebrelimab Drug: Bevacizumab	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05975307	Treating Muscle-invasive Bladder Cancer With A Non-surgical Method Consisting of Anti-PD-1 Therapy and Chemoradiation	Drug: Toripalimab Drug: Gemcitabine Drug: Cisplatin Drug: Carboplatin Radiation: Intensity-modulated radiation therapy	Phase 2
NCT05975151	Efficacy and Safety of Pseudomonas Aeruginosa for High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer	Drug: Pseudomonas aeruginosa	Phase 2
NCT05974059	Cadonilimab Combined With CapeOX Regimen in Perioperative Treatment of Resectable Locally Advanced Gastric Cancer	Drug: Oxaliplatin Drug: Capecitabine Drug: Cadonilimab	Phase 2
NCT05970666	Single Arm, Prospective, Multicenter Clinical Study of TACE With Adebrelimab and Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma	Drug: TACE with addebrelimab and bevacizumab	Phase 2
NCT05968508	A Randomized, Double-blind, Single-dose, Two-arm Parallel Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of BAT1806 Prefilled Subcutaneous Injection With RoActemra® in Healthy Chinese Male Subjects	Drug: BAT1806 prefilled subcutaneous injection/RoActemra® (from EU)	Phase 1
NCT05965856	A Study of BL-B01D1+SI-B003 in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Solid Tumors	Drug: BL-B01D1 Drug: SI-B003	Phase 2
NCT05962450	Adoptive Autologous iNKT Cells for the Treatment of Progressed Hepatocellular Carcinoma Continuing on PD-1 Inhibitor Therapy	Biological: iNKT Cells Drug: PD-1 Drug: Regorafenib	Phase 2
NCT05953623	Intra-arterial Albumin Infusion After Endovascular Therapy for Stroke Patients	Biological: Albumin	Phase 1
NCT05953168	T-DXd in the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic TNBC-LAR HER2-low Patients	Drug: Trastuzumab Deruxtecan	Phase 2
NCT05940961	Inotuzumab Ozogamicin in the Treatment of MRD+ After HSCT of ALL	Drug: Inotuzumab Ozogamicin	Phase 2
NCT05926427	Orelabrutinib Combined With Rituximab and Chemotherapy for Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma Patients With Central Nervous System Involvement	Drug: Orelabrutinib Drug: Rituximab Drug: Chemotherapy	Phase 2
NCT05910177	Neoadjuvant Treatment of Neuroendocrine Cervix Carcinoma With Karelizumab Combined With Etoposide and Cisplatin	Drug: Karelizumab combined with etoposide and cisplatin	Phase 2
NCT05909241	A Study of BA1202 in Patients With Advanced Solid Tumors	Drug: BA1202	Phase 1
NCT05896007	Zanubrutinib Combined With Rituximab and Chemotherapy for Newly-Diagnosed PCNSLBCL Patients Intolerant to HSCT	Drug: Zanubrutinib Drug: Rituximab Drug: Methotrexate Drug: Temozolomide	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05887726	Zanubrutinib Combined With R- CHOP Regimen in the Treatment of Newly Diagnosed DLBCL With High- risk Factors	Drug: Zanubrutinib Drug: Rituximab Drug: Cyclophosphamide Drug: Epirubicin Drug: Vincristine Drug: Prednisone	Phase 2
NCT05821361	HAIC Combined With Cadonilimab and Bevacizumab as First-line Therapy in Unresectable Hepatocellular Carcinoma	Drug: HAIC+Cadonilimab+Bevacizumab	Phase 2
NCT05798793	Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy With Chemotherapy in Resectable Locally Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma	Drug: Camrelizumab plus TP Drug: TP	Phase 3
NCT05775705	L-DEP Regimen Combined With PD-1 Antibody as Induction Therapy for Epstein-Barr Virus-positive LA-HLH	Drug: L-DEP and PD-1 antibody	Phase 3
NCT05648006	First-line Maintenance of OH2 Injection for Advanced Colorectal Cancer	Biological: OH2 Drug: Capecitabine Drug: Bevacizumab	Phase 2
NCT05496166	The Efficiency of Surgery and Radiotherapy After SHR-1316 (Adebrelimab) and Platinum- containing Doublet Induction Therapy for Limited-stage Small Cell Lung Cancer	Combination Product: chemotherapy and SHR-1316(Adebrelimab) combined with surgery or radiotherapy	Phase 3
NCT05296603	Efficacy and Biomarker Explanation of IBI-322 Plus Lenvatinib on Extensive Stage Small Cell Lung Cancer	Drug: IBI-322 Plus Lenvatinib	Phase 2
NCT05956587	A Study of BL-B01D1+SI-B003 in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, Nasopharyngeal Carcinoma and Other Solid Tumors	Drug: BL-B01D1 Drug: SI-B003	Phase 2
NCT05975645	A Clinical Study of TQB2618 Injection Combined With Penpulimab Injection and Anlotinib Hydrochloride Capsules for First-line Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC).	Drug: Penpulimab injection Drug: TQB2618 injection Drug: Anlotinib Hydrochloride Capsules	Phase 1
NCT05924750	A Study of BL-M11D1 in Patients With Relapsed/ Refractory Acute Myeloid Leukemia	Drug: BL-M11D1	Phase 1
NCT05970289	Investigate the Efficacy and Safety of BR11-835 (VIR-2218) and PEG-IFN α Combination Therapy in Chronic HBV Patients	Biological: PEG-IFN α Drug: BR11-835	Phase 2
NCT05906524	KD6001 in Combination With Anti- PD-1 Antibody \pm Bevacizumab in Patients With Advanced HCC and Other Solid Tumors	Drug: KD6001 Drug: Tislelizumab Drug: Bevacizumab	Phase 1 Phase 2
NCT05940428	A Study of ASKG712 in Patients With Diabetic Macular Edema	Biological: ASKG712	Phase 1
NCT05867030	Parsaclisib in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma	Drug: lenalidomide Drug: rituximab Drug: par-saclisib	Phase 1

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05046314	A Clinical Study of TK216 in Patients With Relapsed or Refractory Ewing's Sarcoma	Biological: TK216+Vincristin	Phase 2
NCT05954429	A Study to Explore the Third-line Treatment of Fruquintinib Combined With Serplulimab in Advanced Non-isolated Hepatic Metastatic Colorectal Cancer: a Single-center, Phase 2 Study	Drug: serplulimab Drug: Fruquintinib	Phase 2
NCT05940116	A Phase I Clinical Study of HS-20117 in Participants With Advanced Solid Tumors	Drug: HS-20117	Phase 1
NCT05940064	Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Elderly Treatment-naive Diffuse Large B-cell Lymphoma	Drug: Zanubrutinib, Polatuzumab Vedotin, Rituximab	Phase 2
NCT05940051	Prospective Clinical Study of ZPR Regimen in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	Drug: Zanubrutinib, Polatuzumab vedotin and Rituximab	Phase 2
NCT05917782	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics Similarity of CBP-201 in Healthy Adult Chinese Subjects	Biological: Test drug (T1): CBP-201 injection (pre-filled syringe, 150 mg/1 mL) Biological: Test drug (T2): CBP-201 injection (pre-filled syringe, 300 mg/2 mL) Biological: Reference drug (R): CBP-201 injection (vial, 150 mg/1 mL)	Phase 1
NCT05866354	To Evaluate Pharmacokinetics of Tisotumab Vedotin in Chinese Subjects With Metastatic or Recurrent Solid Malignancies	Drug: Tisotumab Vedotin	Phase 1
NCT05904379	AK112 and AK104 With or Without Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer	Drug: AK112 Drug: AK104 Drug: caboplatin Drug: paclitaxel Drug: pemetrexed Drug: Docetaxel	Phase 1 Phase 2
NCT05944809	The Effect of Prophylactic TPO Combined With BMS-IMRT to Esophageal Cancer Patients	Drug: rhTPO	Phase 2
NCT05939596	A Phase I Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Bivalent mRNA Vaccine (LVRNA021)	Biological: SARS-CoV-2 Bivalent mRNA Vaccine Other: Saline	Phase 1
NCT05939167	Mesenchymal Stem Cells Treatment for AIDS Patients at Late Stage	Drug: mesenchymal stem cell Other: saline	Phase 1 Phase 2
NCT05925452	To Evaluate the Efficacy and Safety of Genalumab for Injection in the Treatment of Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.	Drug: GenaKumab	Phase 2
NCT05911217	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CT041 After Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer	Drug: CT041 autologous CAR T-cell injection	Phase 1
NCT05925803	Determine Effectiveness of Anifrolumab In Systemic Sclerosis (DAISY)	Biological: Anifrolumab (blinded) Drug: Placebo (blinded) Biological: Anifrolumab (unblinded, open label)	Phase 3
NCT05948033	CD70 Targeted CAR-T Cells in CD70 Positive Relapsed/Refractory Lymphoma	Biological: CD70-targeting CAR-T cells	Phase 1 Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05947487	CD70 Targeted CAR-T Cells in CD70 Positive Advanced/Metastatic Solid Tumors	Biological: CD70-targeting CAR-T cells	Phase 1 Phase 2
NCT05948072	Cetuximab+mFOLFOX6 VS. mFOLFOX6 Alone in RAS/BRAF Wild Type Patients With High-Risk Resectable CRLM	Drug: mFOLFOX6 + Cetuximab Drug: mFOLFOX6	Phase 3

영국 3건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05208242	Strong Albumin Solutions in Patients With Septic Shock	Drug: hyperoncotic human albumin solution Drug: Buffered crystalloid solutions	Phase 2 Phase 3
NCT05936359	A Study to Evaluate INCA033989 Administered as a Monotherapy or in Combination With Ruxolitinib in Participants With Myeloproliferative Neoplasms	Drug: INCA033989 Drug: Ruxolitinib	Phase 1
NCT05925803	Determine Effectiveness of Anifrolumab In SYs-temic Sclerosis (DAISY)	Biological: Anifrolumab (blinded) Drug: Placebo (blinded) Biological: Anifrolumab (unblinded, open label)	Phase 3

프랑스 6건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05935098	A Study of BGB-A3055, Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors	Drug: BGB-A3055 Drug: Tislelizumab	Phase 1
NCT05941845	Interferon Alfa Therapy Based on Th17 Profile in Membranous Nephropathy	Drug: Peginterferon Alfa-2A 180 MCG/ML Injectable Solution	Phase 2
NCT05771480	Durvalumab With Chemotherapy as First Line Treatment in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers (aBTCs)	Biological: Durvalumab Drug: Gemcitabine monotherapy Drug: Gemcitabine + cisplatin Drug: Gemcitabine + oxaliplatin Drug: Gemcitabine + carboplatin Drug: Gemcitabine + cisplatin + S-1 Drug: Gemcitabine + S-1 Drug: Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel	Phase 3
NCT05936359	A Study to Evaluate INCA033989 Administered as a Monotherapy or in Combination With Ruxolitinib in Participants With Myeloproliferative Neoplasms	Drug: INCA033989 Drug: Ruxolitinib	Phase 1
NCT05855811	PREventing Second Cancers With DOSTARlimab	Drug: Dostarlimab	Phase 2
NCT05925803	Determine Effectiveness of Anifrolumab In SYs-temic Sclerosis (DAISY)	Biological: Anifrolumab (blinded) Drug: Placebo (blinded) Biological: Anifrolumab (unblinded, open label)	Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05932641	Study of AZD3152 Intramuscular Injection or Intravenous Infusion in Healthy Japanese Adult Participants	Biological: AZD3152 (Cohort 1) Biological: Placebo (Cohort 1) Biological: AZD3152 (Cohort 2) Biological: Placebo (Cohort 2) Biological: AZD3152 (Cohort 3) Biological: Placebo (Cohort 3)	Phase 1
NCT05896163	A Study to Learn About the Effects of Two Study Medicines (Maplirpcept [PF-07901801] And Glofitamab) When Given Together In People With Relapsed Or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma.	Drug: maplirpcept (PF- 07901801) Drug: Glofitamab Drug: Obinutuzumab	Phase 1 Phase 2
NCT05710692	Study to Evaluate the Safety, PK, PD, and Efficacy of PRX-102 in Japanese Patients With Fabry Disease	Drug: PRX-102 1 mg/kg every 2 weeks Drug: PRX-102 2 mg/kg every 4 weeks	Phase 2 Phase 3
NCT05921903	A Study on the Immune Response and Safety of an RSV Vaccine When Given to Adults 50 Years of Age and Above Who Received Lung or Kidney Transplant and Are at an Increased Risk of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease and Compared to Healthy Adults 50 Years of Age and Above	Biological: RSVPreF3 OA Investigational Vaccine	Phase 2
NCT05926583	A Study of AAV5-hRKp.RPGR for the Treatment of Japanese Participants With X-linked Retinitis Pigmentosa	Genetic: AAV5-hRKp.RPGR	Phase 3
NCT05771480	Durvalumab With Chemotherapy as First Line Treatment in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers (aBTCs)	Biological: Durvalumab Drug: Gemcitabine monotherapy Drug: Gemcitabine + cisplatin Drug: Gemcitabine + oxaliplatin Drug: Gemcitabine + carboplatin Drug: Gemcitabine + cisplatin + S-1 Drug: Gemcitabine + S-1 Drug: Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel	Phase 3
NCT05936359	A Study to Evaluate INCA033989 Administered as a Monotherapy or in Combination With Ruxolitinib in Participants With Myeloproliferative Neoplasms	Drug: INCA033989 Drug: Ruxolitinib	Phase 1
NCT05896163	A Study to Learn About the Effects of Two Study Medicines (Maplirpcept [PF-07901801] And Glofitamab) When Given Together In People With Relapsed Or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma.	Drug: maplirpcept (PF- 07901801) Drug: Glofitamab Drug: Obinutuzumab	Phase 1 Phase 2
NCT05925803	Determine Effectiveness of Anifrolumab In Sytemic Sclerosis (DAISY)	Biological: Anifrolumab (blinded) Drug: Placebo (blinded) Biological: Anifrolumab (unblinded, open label)	Phase 3
NCT05626322	Effects of Maplirpcept (PF- 07901801), Tafasitamab, and Lenalidomide in People With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	Drug: Maplirpcept Drug: Tafasitamab Drug: Lenalidomide	Phase 2

의약품 특허목록

(2023.07.01~2023.07.31)

총 19건

출처 : 식품의약품안전처

제품명	주성분	특허권 등재자	등재특허권자	등재특허 번호	등재일자	존속기간 만료일
오스테도정12밀리그램(듀테트라베나진)	듀테트라베나진	(주)한독테바	오스팩스 파마슈티칼스, 인코포레이티드	10-2528 845-0000	2023- 07-25	2036- 03-07
오스테도정9밀리그램(듀테트라베나진)	듀테트라베나진	(주)한독테바	오스팩스 파마슈티칼스, 인코포레이티드	10-2528 845-0000	2023- 07-25	2036- 03-07
오스테도정6밀리그램(듀테트라베나진)	듀테트라베나진	(주)한독테바	오스팩스 파마슈티칼스, 인코포레이티드	10-2528 845-0000	2023- 07-25	2036- 03-07
페마자이레정13.5밀리그램(페미가타닙)	페미가타닙	(주)한독	인사이트 홀딩스 코포레이션	10-2140 426-0000	2023- 07-25	2033- 06-12
페마자이레정9밀리그램(페미가타닙)	페미가타닙	(주)한독	인사이트 홀딩스 코포레이션	10-2140 426-0000	2023- 07-25	2033- 06-12
페마자이레정4.5밀리그램(페미가타닙)	페미가타닙	(주)한독	인사이트 홀딩스 코포레이션	10-2140 426-0000	2023- 07-25	2033- 06-12
키스칼리정200밀리그램(리보시클립속신산염)	리보시클립속신산염	한국노바티스(주)	노파르티스 아게	10-2529 049-0000	2023- 07-25	2034- 08-07
레파타주프리필드시린지(에블로쿠맙)	에블로쿠맙	암젠코리아유한회사	암젠 인크	10-2528 752-0000	2023- 07-21	2032- 05-10
레파타주프리필드펜(에블로쿠맙)	에블로쿠맙	암젠코리아유한회사	암젠 인크	10-2528 752-0000	2023- 07-21	2032- 05-10
에소메졸플러스정40/350밀리그램	수산화마그네슘, 에스오메프라졸마그네슘삼수화물	한미약품(주)	한미약품 주식회사	10-2531 045-0000	2023- 07-18	2041- 01-22
에소메졸플러스정20/350밀리그램	수산화마그네슘, 에스오메프라졸마그네슘삼수화물	한미약품(주)	한미약품 주식회사	10-2531 045-0000	2023- 07-18	2041- 01-22
바다냄정300밀리그램(바다두스타트)	바다두스타트	미쓰비시다나베파마코리아주식회사	아케비아 테라퓨틱스 인코포레이티드	10-2461 176-0000	2023- 07-17	2034- 06-04
바다냄정300밀리그램(바다두스타트)	바다두스타트	미쓰비시다나베파마코리아주식회사	아케비아 테라퓨틱스 인코포레이티드	10-2381 295-0000	2023- 07-17	2034- 11-14
바다냄정300밀리그램(바다두스타트)	바다두스타트	미쓰비시다나베파마코리아주식회사	아케비아 테라퓨틱스 인코포레이티드	10-2373 245-0000	2023- 07-17	2034- 06-04
바다냄정300밀리그램(바다두스타트)	바다두스타트	미쓰비시다나베파마코리아주식회사	아케비아 테라퓨틱스 인코포레이티드	10-1130 592-0000	2023- 07-17	2027- 06-26

제품명	주성분	특허권 등재자	등재특허권자	등재특허 번호	등재일자	존속기간 만료일
바다뱀정150밀리그램(바다두 스타트)	바다두스타트	미쓰비시다나 베파마코리아 주식회사	아케비아 테라퓨틱스 인코포 레이티드	10-2461 176-0000	2023- 07-17	2034- 06-04
바다뱀정150밀리그램(바다두 스타트)	바다두스타트	미쓰비시다나 베파마코리아 주식회사	아케비아 테라퓨틱스 인코포 레이티드	10-2381 295-0000	2023- 07-17	2034- 11-14
바다뱀정150밀리그램(바다두 스타트)	바다두스타트	미쓰비시다나 베파마코리아 주식회사	아케비아 테라퓨틱스 인코포 레이티드	10-2373 245-0000	2023- 07-17	2034- 06-04
바다뱀정150밀리그램(바다두 스타트)	바다두스타트	미쓰비시다나 베파마코리아 주식회사	아케비아 테라퓨틱스 인코포 레이티드	10-1130 592-0000	2023- 07-17	2027- 06-26

특허권 직접관련성 심사정보

오스테도정 <특허 제2528845호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1	a) 테트라베나진의 1일량을 중단하는 단계; 및 b) 다음 날, 인간에게 초기 1일량의 듀테트라베나진을 투여하는 단계를 포함하고, 테트라베나진의 1일량이 12.5 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 6 mg이거나; 테트라베나진의 1일량이 25 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 12 mg이거나; 테트라베나진의 1일량이 37.5 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 18 mg이거나; 테트라베나진의 1일량이 50 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 24 mg이거나; 테트라베나진의 1일량이 62.5 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 30 mg이거나; 테트라베나진의 1일량이 75 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 36 mg이거나; 테트라베나진의 1일량이 87.5 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 42 mg이거나; 또는 테트라베나진의 1일량이 100 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 48 mg인, 인간을 테트라베나진에서 듀테트라베나진으로 전환시키는 것에 의해 헌팅톤병과 연관된 무도병을 치료하기 위한 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과 - 용법·용량
청구항 2	제1항에 있어서, 전환 결과 무도병 제어가 총 최대 무도병(TMC) 점수에서 적어도 0.5점의 감소만큼 개선된 것인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 3	제2항에 있어서, 개선은 치료 전, 기준선으로부터 유지 요법까지 측정된 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 4	제1항에 있어서, 전환은 무도병을 적어도 15% 감소시킨 것인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 5	제1항에 있어서, 전환은 무도병을 적어도 10% 감소시키고, 또한 하기: 운동 기능을 적어도 10% 개선시키거나; 인간의 신체 기능을 개선시키거나; 삼킴을 개선시키거나; 균형을 악화시키지 않거나; 불면증, 우울증, 불안, 초조, 자살 관념, 정좌불능, 과민성, 피로, 파킨슨증 또는 연하 곤란의 유의한 증가를 유발하지 않거나; QTcF의 최대 증가는 5 ms 미만이거나; 또는 이들의 조합 중 적어도 1개를 제공하거나; 또는 전환은 운동 기능을 적어도 10% 개선시키고, 또한 하기: 무도병을 적어도 10% 감소시키거나; 인간의 신체 기능을 개선시키거나; 삼킴을 개선시키거나; 균형을 악화시키지 않거나; 불면증, 우울증, 불안, 초조, 자살 관념, 정좌불능, 과민성, 피로, 파킨슨증 또는 연하 곤란의 유의한 증가를 유발하지 않거나; QTcF의 최대 증가는 5 ms 미만이거나; 또는 이들의 조합 중 적어도 1개를 제공하는 것인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과 - 용법·용량
청구항 6	제1항에 있어서, 초기 1일량이 12 mg, 18 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg 또는 48 mg이고, 초기 1일량이 2회 용량으로 투여되는 것인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 7	제6항에 있어서, 제1 용량이 6 mg이고, 제2 용량이 6 mg이거나; 제1 용량이 9 mg이고, 제2 용량이 9 mg이거나; 제1 용량이 12 mg이고, 제2 용량이 12 mg이거나; 제1 용량이 15 mg이고, 제2 용량이 15 mg이거나; 제1 용량이 18 mg이고, 제2 용량이 18 mg이거나; 제1 용량이 21 mg이고, 제2 용량이 21 mg이거나; 또는 제1 용량이 24 mg이고, 제2 용량이 24 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 8	제7항에 있어서, 약 1주 후에 듀테트라베나진의 초기 1일량으로 달성된 비정상적 불수의 운동의 제어의 정도 및 듀테트라베나진의 초기 1일량의 내약성을 결정하는 단계; 및 전환이 적어도 무도병 제어를 유지시키지 못하고 초기 1일량이 내약성 있는 경우에 듀테트라베나진의 1일량을 6 mg/일만큼 상향하여 듀테트라베나진의 후속 1일량으로 증가시키는 단계를 추가로 포함하는 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 9	제8항에 있어서, e) 약 1주 후에 비정상적 불수의 운동이 감소되고 듀테트라베나진의 1일량이 내약성 있는 인간의 경우에 단계 c) 및 d)를 반복하는 단계를 추가로 포함하는 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 10	제9항에 있어서, 임의의 후속 1일량이 내약성 없는 인간의 경우에 듀테트라베나진의 양을 6 mg/일만큼 후속 1일량으로 감소시키는 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 11	제9항에 있어서, 비정상적 불수의 운동의 제어의 정도가 적절하고 듀테트라베나진의 1일량이 내약성 있을 때까지 단계 e)를 반복하는 단계를 추가로 포함하는 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 12	제1항에 있어서, 초기 1일량이 6 mg이고 1회 용량으로 투여되는 것인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 13	제1항에 있어서, 듀테트라베나진의 초기 1일량이 6 mg, 12 mg, 18 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg 또는 42 mg이고, 약 1주 후에 듀테트라베나진의 초기 1일량으로 달성된 비정상적 불수의 운동의 제어의 정도 및 듀테트라베나진의 초기 1일량의 내약성을 결정하는 단계; 전환이 적어도 무도병 제어를 유지시키지 못하고 초기 1일량이 내약성 있는 인간의 경우에 듀테트라베나진의 1일량을 6 mg/일만큼 후속 1일량으로 증가시키는 단계를 추가로 포함하는 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 14	제13항에 있어서, 후속 1일량이 12 mg, 18 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg 또는 42 mg이고, e) 약 1주 후에 비정상적 불수의 운동이 감소되고 듀테트라베나진의 1일량이 내약성 있는 환자의 경우에 단계 c) 및 d)를 반복하는 단계를 추가로 포함하는 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 15	제14항에 있어서, 초기 1일량이 18 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg 또는 42 mg이고, 비정상적 불수의 운동의 제어의 정도가 적절하고 듀테트라베나진의 1일량이 내약성 있을 때까지 단계 e)를 반복하는 단계를 추가로 포함하는 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 16	제15항에 있어서, 총 최대 1일 용량이 48 mg인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 17	제15항에 있어서, 총 최대 1일 용량이 36 mg인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 18	제17항에 있어서, 인간이 플루옥세틴, 파록세틴, 부프로피온, 퀴니딘, 시나칼세트 또는 리토나비르인 CYP2D6 억제제를 공동으로 받고 있는, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 20	제18항에 있어서, CYP2D6 억제제는 파록세틴, 플루옥세틴 또는 부프로피온인 것인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 21	제1항에 있어서, 테트라베나진의 1일량이 12.5 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 6 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 22	제1항에 있어서, 테트라베나진의 1일량이 25 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 12 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 23	제22항에 있어서, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 2회 용량으로 투여되고, 제1 용량이 6 mg이고 제2 용량이 6 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 24	제1항에 있어서, 테트라베나진의 1일량이 37.5 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 18 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 25	제22항에 있어서, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 2회 용량으로 투여되고, 제1 용량이 9 mg이고 제2 용량이 9 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 26	제1항에 있어서, 테트라베나진의 1일량이 50 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 24 mg인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 27	제22항에 있어서, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 2회 용량으로 투여되고, 제1 용량이 12 mg이고 제2 용량이 12 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 28	제1항에 있어서, 테트라베나진의 1일량이 62.5 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 30 mg인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 29	제22항에 있어서, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 2회 용량으로 투여되고, 제1 용량이 15 mg이고 제2 용량이 15 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 30	제1항에 있어서, 테트라베나진의 1일량이 75 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 36 mg인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 31	제22항에 있어서, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 2회 용량으로 투여되고, 제1 용량이 18 mg이고 제2 용량이 18 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 32	제1항에 있어서, 테트라베나진의 1일량이 87.5 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 42 mg인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 33	제22항에 있어서, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 2회 용량으로 투여되고, 제1 용량이 21 mg이고 제2 용량이 21 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 34	제1항에 있어서, 테트라베나진의 1일량이 100 mg이고, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 48 mg인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 35	제22항에 있어서, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 2회 용량으로 투여되고, 제1 용량이 24 mg이고 제2 용량이 24 mg인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 36	제1항에 있어서, 전환이 적어도 인간의 무도병 제어를 유지시키는 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량

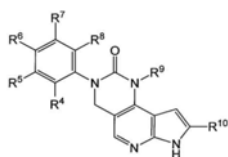
등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 37	제1항에 있어서, 듀테트라베나진의 초기 총 1일량이 6 mg, 12 mg, 18 mg, 24 mg, 30 mg 또는 36 mg인 것인 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 38	제37항에 있어서, 인간이 플루옥세틴, 파록세틴, 부프로피온, 퀴니딘, 시나칼세트 또는 리토나비르인 CYP2D6 억제제를 공동으로 받고 있는, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 40	제38항에 있어서, CYP2D6 억제제는 파록세틴, 플루옥세틴 또는 부프로피온인 것인, 제약 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량

페마자이레징 <특허 제2140426호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:
[식 IIa]



여기서: R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸ 각각은 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, 및 S(O)₂NR^{c1}R^{d1}로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, 및 S(O)₂NR^{c1}R^{d1}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; R⁹는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C₁₋₄ 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C₁₋₄ 알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C₁₋₄ 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C₁₋₄ 알킬 각각은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; 각각의 R^{9a}는 Cy¹, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, 및 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐 각각은 Cy¹, 할로, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, 및 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고; R¹⁰은 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, 및 S(O)₂NR^{c3}R^{d3}로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; 각각의 R^{10a}는 Cy², 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, 및 S(O)₂NR^{c3}R^{d3}로부터 독립적으로 선택

중재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

되고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알 케닐, 및 C₂₋₆ 알킬닐 각각은 Cy², 할로, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, 및 S(O)₂NR^{c3}R^{d3}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고; Cy¹ 및 Cy²는 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴 및 4-10 원 헤테로 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, C₁₋₆ 할로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, 및 S(O)₂NR^{c5}R^{d5}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, C₁₋₆ 할로알킬, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, 및 S(O)₂NR^{c5}R^{d5}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; 각각의 R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, 및 R^{d5}는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C₁₋₄ 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C₁₋₄ 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C₁₋₄ 알킬은 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, 및 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; 또는 임의의 R^{c1} 및 R^{d1}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C₁₋₆ 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, 및 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, 및 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고; 또는 임의의 R^{c2} 및 R^{d2}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴, C₁₋₆ 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, 및 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, 및 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고; 또는 임의의 R^{c3} 및 R^{d3}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C₁₋₆ 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, 및 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고; 또는 임의의 R^{c5} 및 R^{d5}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C₁₋₆ 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, 및 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, 및 S(O)₂NR^{c6}R^{d6}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고; 각각의 R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, 및 R^{e5}은 H, C₁₋₄ 알킬, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, S(O)₂R^{b6}, C(O)R^{b6}, S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, 및 C(O)NR^{c6}R^{d6}로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, 및 R^{d6}은 H, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, 및 C₂₋₄ 알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, 및 C₂₋₄ 알키닐은, OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₁₋₄ 할로알킬, 및 C₁₋₄ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고; 또는 임의의 R^{c6} 및 R^{d6}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₁₋₄ 할로알킬, 및 C₁₋₄ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 각각의 R^{e6}은 H, C₁₋₄ 알킬, 및 CN으로부터 독립적으로 선택된다.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 2 제1항에 있어서, R⁹는 H, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C₁₋₄ 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C₁₋₄ 알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C₁₋₄ 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C₁₋₄ 알킬 각각은 R^{9a}로 임의로 치환된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 3 제1항에 있어서, R⁹는 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬, 또는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 4 제1항에 있어서, R⁹는 C₁₋₆ 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 6 제1항에 있어서, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸ 각각은 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, CN, 및 OR^{a1}로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 7 제1항에 있어서, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸ 각각은 H, 할로, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 8 제1항에 있어서, R⁵ 및 R⁷은 둘다 메톡시이고 R⁴, R⁶, 및 R⁸ 각각은 H 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 9 제1항에 있어서, R⁴는 할로, R⁵는 메톡시, R⁶은 H, R⁷는 메톡시, 및 R⁸은 할로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 12 제1항에 있어서, R¹⁰는 4-7 원 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고, 여기서 상기 4-7 원 헤테로사이클로알킬은 모폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 아제티디닐로부터 선택되고, 여기서 상기 4-7 원 헤테로사이클로알킬은 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, CN, OR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, NR^{c5}R^{d5}, 및 NR^{c5}C(O)R^{b5}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

중재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 13

제1항에 있어서, R¹⁰은 (4-메틸피페라진-1-일)페닐, 1-메틸-1H-피라졸릴, 1-(2-하이드 록시에틸)-1H-피라졸릴, 메틸아미노 카보닐, 시아노, 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피 리디닐, 1-메틸피페리딘-4-일, 디메틸아미노카보닐, (3-하이드록시아제티 딘-1-일)카보 닐, (3-하이드록시피롤리딘-1-일)카보닐, (4-메틸피페라진-1-일)카보닐, 사이클로프로 필아미노카보닐, (3-시아 노피롤리딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피페리딘-1-일)카보 닐, 모폴린-4-일메틸, (4-메틸피페라진-1-일)메틸, 4-에틸피페라 진-1-일)메틸, 4-(2-하 이드록시에틸)피페라진-1-일)메틸, 시아노에틸피페라지닐메틸, 시아노피페리디닐메틸, 시아노파이로리 디닐메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)아미노메틸, (테트라하이드로푸란-3- 일아미노)메틸, 1H-이미다졸-1-일메틸, 1H-피라졸-1- 일메틸, (1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸, 2-피리딘-2-일메틸, 2-모폴린-4-일메틸, 2-(디에틸아미노)에틸, 2-(3-플루오로아제 티딘-1-일)에틸, 2-(3-메톡시아제티딘-1-일)에틸, (4-에틸피페라진-1-일)메틸, 3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸, 2-(4- 에틸피페라진-1-일)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, (피리딘-3-일옥시)메틸, (2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸, (3-시아노아 제티딘-1-일)메틸, (3-플루오로아제티딘-1-일)메틸, 또는 (3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 17

제1항에 있어서, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로 [3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]- 1,3,4,7- 테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에 틸-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7- 테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6- 디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7- 테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피 리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)메틸]-1-메 틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(4-[(3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡 시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일)메틸]피페라진-1-일) 프로판티르릴; 1-[(3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-8-일)메틸]피페리딘-4-카보니트리릴; (3S)-1-[(3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥 소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일)메틸]피롤리딘-3-카보니트리릴; 3-(2,6-디플 루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로2H피롤로[3',2':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일아미노] 메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페 닐)-1-메틸-8-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일아미노]메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d] 피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(1H-이미다졸-1-일메틸)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H- 피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(1H-피라졸-1-일메틸)- 1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2, 6 - 디플루오로 - 3, 5 - 디메톡시페 닐) - 1 - 메틸 - 8 - [(1 - 메틸 - 1 H - 피라졸 - 4 - 일) 메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d] 피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(2-피리딘-2-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피 롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(모폴린-4-일메틸)- 1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 8-[2-(디에틸아미노)에틸]-3-(2,6-디플루오 로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플 루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로2H피롤로[3',2':5,6]피 리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[2-(3-메톡시아제티딘-1-일)에틸]-1-메틸-1,3,4,7- 테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드 록시에틸)-8-(2-모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3 -(2 , 6 - 디플루오로 - 3, 5 - 디메톡시페닐) - 1 -(2 - 플루오로페닐) - 8 -(모폴린 - 4 - 일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H- 피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메 틸]-1-(2-플루오로페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 1-사이클로부틸-3- (2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d] 피리미딘-2-온; 1-사이클로부틸-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(2-모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드 로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-1- 프로필-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페 닐)-1-에틸-8-(2-모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 1-사이 클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

롤로[3',2':5.6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]에틸]아제티딘-3-카보니트릴; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-[2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로2H-피롤로[3',2':5.6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로에틸)-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5.6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온; 및 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로에틸)-8-[(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5.6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 18 제1항에 있어서, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로2H-피롤로[3',2':5.6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 19 제1항에 있어서, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로2H-피롤로[3',2':5.6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 27 제1항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

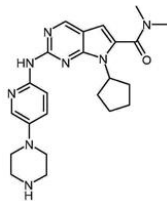
청구항 28 제27항에 있어서, 상기 암은 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막 암, 위암, 두경부암, 신장암, 간암, 폐암, 난소암, 전립선암, 식도암, 담낭암, 췌장암, 갑상 선암, 피부암, 백혈병, 다발성 골수종, 만성 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 또는 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 매 크로글로불린혈증, 모발상 세포 림프종, 버킷 림프종, 교모세포종, 흑색종, 및 횡문육 종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

키스칼리정200밀리그램 <특허 제2529049호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 (1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:
<화학식 A1>



, 및

(2) 폴베스트란트 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제2 작용제를 포함하는, 유방암을 치료하기 위한 제약 조합물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 2 제1항에 있어서, 작용제가 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는 것인 제약 조합물.

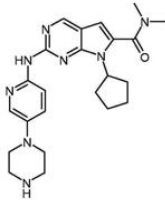
직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 3 제1항에 있어서, 유방암이 에스트로겐 수용체 양성 유방암인 제약 조합물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

청구항 4 (1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:
<화학식 A1>



, 및
(2) 풀베스트란트 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제2 작용제를 포함하는, HR+, HER2- 유방암을 치료하기 위한 제약 조합물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

청구항 5 제4항에 있어서, 작용제가 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는 것인 제약 조합물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

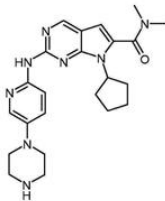
청구항 6 제1항에 있어서, ER+, HER2- 진행성 유방암을 치료하기 위한 제약 조합물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 7 제6항에 있어서, 작용제가 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는 것인 제약 조합물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 8 (1) 하기 화학식 A1에 의해 기재되는 화합물 A1 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제1 작용제:
<화학식 A1>



(2) 풀베스트란트 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제2 작용제를 포함하는, 유방암을 치료하기 위한 제약 조성물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

레파타주프리필드시린지 <특허 제2528752호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 PCSK9에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체를 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 상기 단일클론 항체는 a) 서열번호 23 내의 CDRL1 서열의 CDRL1, 서열번호 23 내의 CDRL2 서열의 CDRL2, 및 서열번호 23 내의 CDRL3 서열의 CDRL3의 경쇄 상보성 결정 영역(CDR); 및 서열번호 49 내의 CDRH1 서열의 CDRH1, 서열번호 49 내의 CDRH2 서열의 CDRH2, 및 서열번호 49 내의 CDRH3 서열의 CDRH3의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR); b) 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1, 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL2 및 서열번호 395의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL3의 경쇄 상보성 결정 영역(CDR); 및 서열번호 368의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1, 서열번호 175의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH2 및 서열번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH3의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR); 또는 c) 서열번호 305의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1, 서열번호 312의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL2 및 서열번호 319의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL3의 경쇄 상보성 결정 영역(CDR); 및 서열번호 308의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1, 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH2 및 서열번호 310의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH3의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하고, 상기 제약 조성물은 (i) 인간 환자에서 혈청 LDL 콜레스테롤 수준을 적어도 40% 저하시키고/거나; (ii) 상승된 혈청 LDL 콜레스테롤 수준을 갖는 인간 환자에서 콜레스테롤 관련 장애를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것이며, 여기서 콜레스테롤 관련 장애는 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 심혈관 질환, 신진대사 장애, 당뇨병, 알츠하이머병, 이상지질혈증, 가족성 결합성 고지질혈증, 가족성 고트리글리세리드혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 이형가족성 고콜레스테롤혈증, 동질접합성 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 결합성 아포지방단백 B-100, 다유전자성 고콜레스테롤혈증, 잔존물 제거 질환(remnant removal disease), 간 리파아제 결핍, 죽상경화 질환, 관상동맥성 심장 질환, 관상 동맥 질환, 말초 동맥 질환, 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 협심증, 뇌혈관 질환, 급성 관상동맥 증후군, 및 심근 경색으로 구성된 군에서 선택되는 것이고, 상기 단일클론 항체는 (a) 2주마다 1회 (Q2W) 피하 투여되는 140 mg; 또는 (b) 4주마다 1회 (Q4W) 피하 투여되는 420 mg의 용량 및 일정으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여되고, 상기 CDR은 Chothia 또는 AbM에 의해 정의되는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과
- 용법·용량

청구항 2 제1항에 있어서, 콜레스테롤 관련 장애가 이형 가족성 고콜레스테롤혈증 및 동질접합성 가족성 고콜레스테롤혈증을 비롯한 가족성 고콜레스테롤혈증, 비-가족성 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 신진대사장애, 당뇨병, 관상동맥성 심장 질환, 뇌졸중, 심혈관 질환, 고지질혈증 및 이상지질혈증으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 3 제1항 또는 제2항에 있어서, 단일클론 항체가 4주마다 1회 (Q4W) 투여되는 420 mg의 일정으로 환자에게 투여되는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

청구항 4 제3항에 있어서, 환자의 혈청 LDL 콜레스테롤 수준이 적어도 50%만큼 저하되는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 5 제1항 또는 제2항에 있어서, 환자의 혈청 LDL 콜레스테롤 수준이 적어도 50%만큼 저하되는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 6 제1항 또는 제2항에 있어서, 피하 주사를 위한 미리-충전된 주사기 내의 용액으로서 사용하기 위한 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항

- 성상
- 원료약품 및 그 분량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 7 제1항 또는 제2항에 있어서, 단일클론 항체가 서열번호 297의 아미노산 서열에 포함된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 298의 아미노산 서열에 포함된 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 8 제1항 또는 제2항에 있어서, 단일클론 항체가 적어도 하나의 다른 콜레스테롤-저해제 이전에, 적어도 하나의 다른 콜레스테롤-저해제 이후에, 또는 적어도 하나의 다른 콜레스테롤-저해제와 함께 환자에게 투여되는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

청구항 9 제8항에 있어서, 적어도 하나의 다른 콜레스테롤-저해제가 스타틴, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 니코틴산, 피브린산, 담즙산 격리제, 콜레스테롤 흡수 저해제, 지질 변형제, PPAR 감마 효능제, PPAR 알파/감마 효능제, 스쿠알렌 신타아제 저해제, CETP 저해제, 항-고혈압제, 항-당뇨병제, 솔포닐 우레아, 인슐린, GLP-1 유사체, DDPiV 저해제, ApoB 조절제, MTP 저해제, 폐색성 동맥경화 치료제, 온코스타틴 M, 에스트로겐, 베르빈, 및 면역-관련 장애에 대한 치료제로 구성된 군에서 선택되는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

청구항 10 제1항 또는 제2항에 있어서, 단일클론 항체가 2주마다 1회 (Q2W) 투여되는 140 mg의 일정으로 환자에게 투여되는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

에소메졸플러스정40.350밀리그램 <특허 제2531045호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 유효 성분으로서 프로톤 펌프 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과, 붕해제 및 결합제를 포함하는 제1층; 및 유효 성분으로서 수산화마그네슘, 산화마그네슘, 또는 이들의 혼합물 중에서 선택되는 제산제 및 붕해제를 포함하는 제2층;을 포함하고, 상기 프로톤 펌프 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 에소메프라졸 마그네슘이고, 상기 제1층 중에 포함되는 붕해제는 크로스포비돈, 전분글리콜산나트륨, 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나이고, 상기 제1층 중에 포함되는 붕해제는 제1층의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 5.5 중량%로 포함되는 것이고, 상기 제2층 중에 포함되는 붕해제는 크로스포비돈, 전분글리콜산나트륨, 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나이고, 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스이고, 상기 결합제는 제1층에 포함되는 붕해제 1 중량부를 기준으로 1.5 내지 4.5 중량부로 포함되는 것인, 약제학적 복합제제.

직접관련 허가사항 - 성상
- 원료약품 및 그 분량

청구항 6 청구항 1에 있어서, 상기 결합제는 제1층의 총 중량을 기준으로 5 내지 15 중량%로 포함되는 것인, 약제학적 복합제제.

직접관련 허가사항 - 성상
- 원료약품 및 그 분량

청구항 8 청구항 1에 있어서, 상기 붕해제는 제1층의 총 중량을 기준으로 0.9 내지 5 중량%로 포함되고, 상기 결합제는 제1층에 포함되는 붕해제 1 중량부를 기준으로 1.9 내지 4.5 중량부로 포함되는 것인, 약제학적 복합제제.

직접관련 허가사항 - 성상
- 원료약품 및 그 분량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 9 청구항 1에 있어서, 상기 봉해제는 제1층의 총 중량을 기준으로 0.95 내지 5 중량%로 포함되고, 상기 결합제는 제1층의 총 중량을 기준으로 5 내지 15 중량%로 포함되는 것인, 약제학적 복합제제.

직접관련 허가사항

- 성상
- 원료약품 및 그 분량

청구항 10 청구항 1에 있어서, 상기 복합제제는 이중 정제인 것인 약제학적 복합제제.

직접관련 허가사항

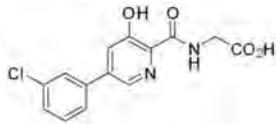
- 성상
- 원료약품 및 그 분량

바다냄정300 <특허 제2461176호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 내부-과립 성분 및 외부-과립 성분을 포함하는 정제인 경구 투여 제제로서, 상기 내부-과립 성분은 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카보닐]아미노}아세트산인 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 미세결정성 셀룰로오스, 및 나트륨 전분 글리콜레이트를 포함하고;

[화합물 1]



상기 외부-과립 성분은 나트륨 전분 글리콜레이트, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 것인, 경구 투여 제제.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격
- 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량
- 제형

청구항 6 제1항에 있어서, 상기 내부-과립 성분은 화합물 1 300 mg을 포함하는 것인, 경구 투여 제제.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량

청구항 11 제1항에 있어서, 상기 정제는 습식 과립 공정에 의해 제조되는 것인, 경구 투여 제제.

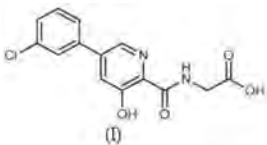
직접관련 허가사항

- 제조방법

바다냄정300 <특허 제2381295호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 결정성 화합물로서, 상기 결정성 화합물은 화학식(I)의 화합물의 결정성 형태 A이고, 18.1, 20.3, 22.9, 24.0 및 $26.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정성 화합물.



등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 2 제1항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(I)의 화합물의 임의의 다른 결정성 형태를 15중량% 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 3 제2항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(I)의 화합물의 임의의 다른 결정성 형태를 10중량% 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 4 제3항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(I)의 화합물의 임의의 다른 결정성 형태를 5중량% 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 5 제1항에 있어서, 175.8°C에서 시차 주사 열량측정(DSC) 흡열을 갖는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 6 제1항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(I)의 화합물의 비정질 형태를 15중량% 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

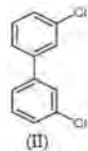
청구항 7 제6항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(I)의 화합물의 비정질 형태를 10중량% 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 8 제7항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(I)의 화합물의 비정질 형태를 5중량% 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 9 제1항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, GC/MS에 의해 측정된 바, 화학식(II)의 화합물을 100 ppm 미만 포함하는, 결정성 화합물.



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 10 제9항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(II)의 화합물을 50 ppm 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 11 제10항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(II)의 화합물을 10 ppm 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 12 제11항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(II)의 화합물을 1 ppm 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 13 제1항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.5% 이상 순수한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 14 제13항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.6% 이상 순수한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 15 제14항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.7% 이상 순수한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

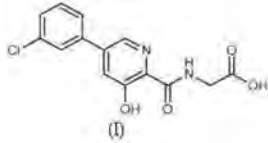
청구항 16 제15항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.8% 이상 순수 한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 17 제16항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.9% 이상 순수 한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 20 치료적으로 유효량의 결정성 화합물을 포함하는, 빈혈을 갖는 환자에서 빈혈을 치료 하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 결정성 화합물은 화학식(I)의 화합 물의 결정성 형태 A이고,



상기 결정성 화합물은 18.1, 20.3, 22.9, 24.0 및 $26.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ에서 피크를 포함 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격
- 효능·효과

청구항 21 제20항에 있어서, 상기 빈혈이 만성 신장 질환에 따른 또는 이와 관련된 빈혈 만성 신장 질환의 빈혈인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 22 제20항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(I)의 화합물의 임의의 다른 결정성 화합물을 5중량% 미만으로 포함하는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

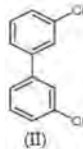
청구항 23 제22항에 있어서, 상기 빈혈이 만성 신장 질환에 따른 또는 이와 관련된 빈혈 만성 신장 질환의 빈혈인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 24 제20항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.5% 이상 순수 한, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 25 20항에 있어서, 상기 치료적으로 유효량의 결정성 화합물이, GC/MS에 의해 측정된 바, 화학식(II)의 화합물을 100 ppm 미만 포함 하는, 약제학적 조성물.

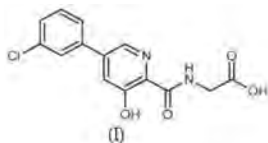


직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 26 제20항에 있어서, 상기 치료적으로 유효량의 결정성 화합물이, 화학식(I)의 화합물의 비정질 형태를 5중량% 미만 포함하는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 45 결정성 화합물로서, 상기 결정성 화합물은 화학식(I)의 화합물의 결정성 형태 A이고,



상기 결정성 화합물은 18.1, 20.3, 22.9, 24.0 및 $26.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ에서 피크를 포함 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖고; 무수성 또는 비용매화된 것이며; 화학식(I)의 화합물 의 임의의 다른 비정질 또는 결정성 형태를 10중량% 미만 포함하는, 결정성 화합물.

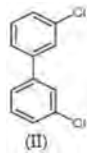
등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 46 제45항에 있어서, 화학식(I)의 화합물의 임의의 다른 비정질 또는 결정성 형태를 5중량% 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 47 제45항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, GC/MS에 의해 측정된 바, 화학식(II)의 화합물을 100 ppm 미만 포함하는, 결정성 화합물.



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 48 제47항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(II)의 화합물을 50 ppm 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 49 제48항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(II)의 화합물을 10 ppm 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 50 제49항에 있어서, 상기 결정성 화합물이 화학식(II)의 화합물을 1 ppm 미만 포함하는, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 51 제45항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.5% 이상 순수한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 52 제51항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.6% 이상 순수한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 53 제52항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.7% 이상 순수한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 54 제53항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.8% 이상 순수한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 55 제54항에 있어서, 상기 결정성 화합물이, HPLC에 의해 측정된 바, 99.9% 이상 순수한, 결정성 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 56 제45항의 결정성 화합물을 포함하는, 빈혈을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 57 제56항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 더 포함하는 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 58 제45항의 결정성 화합물을 포함하는, 빈혈을 치료하는데 사용하기 위한 경구 투여형.

직접관련 허가사항 - 효능·효과
- 용법·용량

청구항 59 제56항에 있어서, 상기 빈혈이 만성 신장 질환의 빈혈인, 약제학적 조성물.

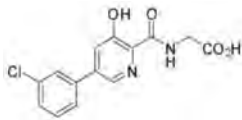
등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

직접관련 허가사항 - 효능·효과

바다넬정300 <특허 제2373245호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 대상체의 만성 신장 질환에 따른 빈혈 또는 이와 관련된 빈혈을 치료하기 위한 방법 에서 사용하기 위한, 하기 화학식 1의 {[5-(3-클로로페닐)-3-하이드록시피리딘-2-카 보닐]아미노}아세트산인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약 제학적 조성물로서, 상기 조성물이 상기 화합물 150mg 내지 750mg의 1일 1회 용량으로 경구 투여되는 것인, 약제학적 조성물: [화학식 1]



직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과
- 용법·용량

청구항 2 제1항에 있어서, 상기 1일 1회 용량은 150mg 내지 300mg 또는 300mg 내지 600mg 인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

청구항 3 제1항에 있어서, 상기 1일 1회 용량은 300mg 또는 450mg인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

청구항 4 제1항에 있어서, 상기 화합물이 에리트로포이에틴의 전체 수준을 일일 패턴(diurnal pattern)으로 증가시키기에 적합한 것인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 7 제1항에 있어서, 상기 만성 신장 질환이 투석 의존적인 만성 신장 질환인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 8 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 이전에 빈혈 치료를 받은 적이 없을 수 있고; 상기 환자가 재조합 에리트레로포이에틴(recombinant erythropoietin)을 사용한 치료에 무반응성(refractory)일 수 있거나; 상기 환자가 이전 에 빈혈 치료를 받은 적이 있을 수 있는 것인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 9 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 헤모글로빈 수준이 9.0g/dL 이상 13.0g/dL 이하의 수준으로 유지되거나; 10.0g/dL 이상 13.0g/dL 이하의 수준으로 유지되거나; 11.0g/dL 이상 13.0g/dL 이하의 수준으로 유지되거나; 기준선 헤모글로빈 수준에 비해 1.2g/dL 이상 만큼 증가되는 것인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 10 제9항에 있어서, 상기 헤모글로빈 수준이 상기 화합물을 처음 투여한지 1일 이상, 2 일 이상, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 6일 이상, 7일 이상, 8일 이상, 9일 이상, 10 일 이상, 11일 이상, 12일 이상, 13일 이상, 14일 이상, 3주 이상, 4주 이상, 5주 이상, 6주 이상, 7주 이상 또는 8주 이상 후에 시험되는 것인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 12 제9항에 있어서, 상기 헤모글로빈 수준이 기준선 헤모글로빈 수준에 비해 1.2g/dL 이 상 만큼 증가되는 것인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 13 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 철 보충제를 포함하지 않는 것인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 14 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 1일 1회 동일한 시점에 투여되는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

청구항 16 제1항에 있어서, 상기 화합물을 빈혈을 갖는 대상체에게 초기 1일 용량으로 투여하고; 상기 환자의 헤모글로빈 수준을 첫 번째로 측정하고, 이어서 상기 대상체의 헤모글로빈 수준을 두 번째로 측정하고; c1. 상기 b 단계에서, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 10.0g/dL 미만이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 0.5g/dL 미만 만큼 감소되거나, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 10.0g/dL 미만이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 0.4g/dL 이하 만큼 변하거나, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 10.0 내지 10.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 0.5g/dL 미만 만큼 감소되면, 상기 화합물이 초기 1일 용량보다 150mg 많은 조절된 1일 용량으로 투여되거나, c2. 상기 b 단계에서, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 10.0g/dL 미만이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 1.5g/dL 초과 만큼 증가되거나, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 10.0 내지 10.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 1.5g/dL 초과 만큼 증가되거나, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 11.0 내지 12.2g/dL이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 1.0 내지 1.4g/dL 만큼 증가되거나, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 12.3 내지 12.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 0.4g/dL 이하 만큼 감소되거나 0.4g/dL 이하 만큼 증가되거나, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 12.3 내지 12.9g/dL 이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 0.5 내지 0.9g/dL 만큼 증가되면, 상기 화합물이 초기 1일 용량 보다 150mg 미만인 조절된 1일 용량으로 투여되거나, c3. 상기 b 단계에서, i. 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 11.0 내지 12.2g/dL이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 1.5g/dL 초과만큼 증가되거나, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 12.3 내지 12.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 1.0 내지 1.4g/dL 만큼 증가되거나, 상기 환자의 두 번째로 측정된 헤모글로빈 수준이 12.3 내지 12.9g/dL이고 상기 헤모글로빈 수준이 첫 번째로 측정된 수준에 비해 1.5g/dL 초과 만큼 증가되면, 상기 화합물이 초기 1일 용량 보다 300mg 미만인 조절된 1일 용량으로 투여되는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

청구항 17 제16항에 있어서, 첫 번째 측정과 두 번째 측정 사이의 기간이 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 또는 8 주인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

청구항 18 제16항에 있어서, 첫 번째 측정이 치료 개시 전에 수행되거나; 치료 개시 직후 또는 치료 개시 후 기껏해야 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주 또는 2주 내에 수행되는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

청구항 19 제1항 내지 제7항, 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 철 수준이 기준선 혈청 철 수준에 비해 현저히 증가됨 없이, 환자에서의 총 철 결합능(total iron binding capacity: TIBC)이 기준선 TIBC에 비해 증가되는 것인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 20 제19항에 있어서, 증가된 혈청 철 수준과 관련된 심혈관 부작용 및 혈전색전증의 위험이 최소화되는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 22 제19항에 있어서, TIBC가 기준선 TIBC에 비해 10 μ g/dL 이상, 20 μ g/dL 이상, 30 μ g/dL 이상, 40 μ g/dL 이상, 50 μ g/dL 이상 또는 60 μ g/dL 이상 만큼 증가되는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

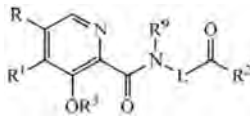
청구항 23	제22항에 있어서, TIBC 증가가 기준선 TIBC에 비해 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 또는 6 주에 걸쳐 일어나는, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 24	제19항에 있어서, 혈청 철 수준이 기준선 혈청 철 수준에 비해 20 μ g/dL 미만, 15 μ g/dL 미만, 10 μ g/dL 미만 또는 5 μ g/dL 미만 증가되는, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 26	제1항 내지 제7항, 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 300mg의 상기 화합물을 포함하는 단위 투여 약제로서 제제화되는 것인, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과

바다냄정300 <특허 제1130592호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1

하기 식을 갖는 화합물:



[식 중, R 및 R¹ 은 각각 독립적으로 하기로부터 선택되는 단위이고: 수소; 치환된 또는 비치환된 페닐; 또는 치환된 또는 비치환된 5-원 또는 6-원 헤테로아릴. 여기서 헤테로원자는 질소, 산소, 황 또는 이들의 조합으로부터 선택되고; 상기 치환기들은 하기로부터 선택되고: C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알킬; C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알콕시; C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 할로알킬; 할로겐; -CN; -NHC(O)R⁴; -C(O)NR^{5a}R^{5b}; 5-원 또는 6-원 헤테로아릴, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소, 황 또는 이들의 조합으로부터 선택되고; 또는 2 개의 치환기가 함께 취해져 원자수 5 내지 7 의 융합 고리를 형성할 수 있음; R⁴ 는 C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알킬이고; R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 하기이고: 수소; C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알킬; 또는 R^{5a} 및 R^{5b} 는 함께 취해져 원자수 3 내지 7 의 고리를 형성할 수 있음; R² 는 하기로부터 선택되고: -OR⁶; 또는 -NR^{7a}R^{7b}; R⁶ 은 수소 또는 C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알킬이고; R^{7a} 및 R^{7b} 는 각각 독립적으로 하기이고: 수소; C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알킬; 또는 iii) R^{7a} 및 R^{7b} 는 함께 취해져 고리 원자수 3 내지 7 의 고리를 형성할 수 있음; R³ 은 수소, 메틸, 또는 에틸이고; L 은 하기 식을 갖는 연결 단위이고: -[C(R^{8a}R^{8b})]_n-R^{8a} 및 R^{8b} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이고; 지수 n 은 1 내지 3 이고; R⁹ 는 수소 또는 메틸이고, R 및 R¹ 은 동시에 수소는 아님].

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 3 제1 항에 있어서, R 이 치환된 또는 비치환된 페닐이고, 치환될 수 있는 치환기들은 제 1 항에 정의된 것과 동일한, 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 4 제3 항에 있어서, R 이 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로 페닐, 3-클로로페닐 또는 4-클로로페닐로부터 선택되는 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 14 제1 항에 있어서, R² 가 -OR⁶ 이고; R⁶ 은 수소 또는 메틸인 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 15 제14 항에 있어서, R⁶ 이 수소인 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 19 제1 항에 있어서, R³ 이 수소 또는 메틸인 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 20 제19 항에 있어서, R³ 이 수소인 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

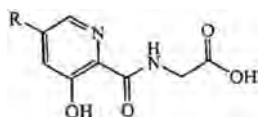
청구항 21 제1 항에 있어서, L 이 하기로부터 선택되는 식을 갖는 화합물: -CH₂-; -CH₂CH₂-; 또는 -C(CH₃)₂-.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 22 제21 항에 있어서, L 이 식 -CH₂- 를 갖는 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 23 하기 식을 갖는 화합물:



[식 중, R 은 치환된 또는 비치환된 페닐이고; 상기 치환기는 하기로부터 선택되고: C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알킬; C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알콕시; C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 할로알킬; 할로겐; -CN; -NHC(O)R⁴; -C(O)NR^{5a}R^{5b}; 5-원 또는 6-원 헤테로아릴. 여기서 헤테로원자는 질소, 산소, 황 또는 이들의 조합으로부터 선택되고; 또는 2 개의 치환기가 함께 취해져 원자수

5 내지 7 의 융합 고리를 형성할 수 있음; R⁴ 는 C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알킬이고; R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 하기임: 수소; C₁-C₄ 선형, C₃-C₄ 분지형 또는 C₁-C₄ 고리형 알킬; 또는 R^{5a} 및 R^{5b} 는 함께 취해져 원자수 3 내지 7 의 고리를 형성할 수 있음].

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 27 하기로부터 선택되는 화합물. 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염: {[5-(3-클로로-페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[5-(4-클로로-페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[5-(2-클로로-페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[5-(4-플루오로-페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[3-히드록시-5-(4-메틸페닐)-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[3-히드록시-5-(4-이소프로필-페닐)-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[5-(4-에틸-페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[3-히드록시-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[5-(4-시아노-페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[5-(3-시아노-페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[5-(3-카르바모일-페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[3-히드록시-5-[3-(피롤리딘-1-카르보닐)-페닐]-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[5-[3-(시클로프로판카르보닐)-아미노]-페닐]-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; {[3-히드록시-5-[3-(2H-테트라졸-5-일)-페닐]-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르; [(5-히드록시-[3,3']비피리디닐-6-카르보닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르; [(5'-히드록시-[2,2']비피리디닐-6'-카르보닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르; [(3-히드록시-5-피리미딘-5-일-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르; [(3-히드록시-5-이소퀴놀린-4-일-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르; [(3-히드록시-5-티아졸-2-일-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르; {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르보닐]아미노}-아세트산; {[5-(4-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르보닐]아미노}-아세트산; {[5-(2-클로로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르보닐]아미노}-아세트산; {[5-(4-플루오로페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르보닐]아미노}-아세트산; [(3-히드록시-5-(4-메틸페닐)피리딘-2-카르보닐)아미노]-아세트산; {[5-(4-에틸페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르보닐]아미노}-아세트산; [(3-히드록시-5-(4-이소프로필페닐)피리딘-2-카르보닐)아미노]-아세트산; [(3-히드록시-5-(3-트리플루오로메틸페닐)피리딘-2-카르보닐)아미노]-아세트산; {[5-(4-시아노페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르보닐]아미노}-아세트산; {[5-(3-시아노페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르보닐]아미노}-아세트산; {[5-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-히드록시피리딘-2-카르보닐]아미노}-아세트산; [(3-히드록시-5-(4-이소프로폭시페닐)피리딘-2-카르보닐]아미노)-아세트산; [(5-[3-(시클로프로판카르보닐)아미노]페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노)-아세트산; [(3-히드록시-5-[3-(피롤리딘-1-카르보닐)페닐]-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-아세트산; [(3-히드록시-5-[3-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-피리딘-2-카르보닐)-아미노)-아세트산; [(5'-히드록시-[2,3']비피리디닐-6'-카르보닐)-아미노]-아세트산; [(5-히드록시-[3,3']비피리디닐-6-카르보닐)-아미노]-아세트산; [(3-히드록시-5-피리미딘-5-일-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-아세트산; [(3-히드록시-5-이소퀴놀린-4-일-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-아세트산; [(3-히드록시-5-티아졸-2-일-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-아세트산; {[5-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-아세트산; 5-(클로로페닐)-N-(2-아미노-2-옥소-1,1-디메틸에틸)-3-히드록실피리딘-2-일 아마이드; 5-(클로로페닐)-N-(2-아미노-2-옥소에틸)-3-히드록실피리딘-2-일

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

아미드; 5-(클로로페닐)-N-(2-아미노-2-옥소-1-메틸에틸)-3-히드록실피리딘-2-일 아미드; 5-(4-메틸페닐)-N-(2-메틸아미노-2-옥소에틸)-3-히드록실피리딘-2-일 아미드; 5-(3-클로로페닐)-N-(2-메틸아미노-2-옥소에틸)-3-히드록실피리딘-2-일 아미드; 2-[[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노]-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르; {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노]-2-메틸-프로피온산 3-[(3-히드록시-5-(4-메틸페닐)-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-프로피온산 에틸 에스테르; 3-[(3-히드록시-5-(3-클로로페닐)-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-프로피온산 에틸 에스테르; {[5-(3-클로로페닐)-3-히드록시-피리딘-2-카르보닐]-아미노}-프로피온산; 3-[(3-히드록시-5-(4-메틸페닐)-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-프로피온산; 5-(클로로페닐)-N-(3-아미노-3-옥소-1,1-디메틸프로필)-3-히드록실피리딘-2-일 아미드; 또는 5-(3-클로로페닐)-N-(2-디메틸아미노-2-옥소에틸)-3-히드록실피리딘-2-일 아미드.

직접관련 허가사항 - 조성분 및 그 규격

청구항 36 제1 항 및 제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물의 유효량을 포함하는, 인간 또는 포유동물에서의 빈혈의 치료를 위한 약제.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 37 제1 항 및 제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물의 유효량을 포함하는, 인간 또는 포유동물에서의 빈혈의 억제를 위한 약제.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

청구항 38 제1 항 및 제 23 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물의 유효량을 포함하는, 인간 또는 포유동물에서의 빈혈의 예방을 위한 약제.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

CLASSI그널

아드리엘 김

아드리엘 김의 모멘텀 클래식

박병준

박병준의 클래스스토리

원종원

원종원의 커튼 콜

아드리엘 김의 모멘텀 클래식



아드리엘 김

아드리엘 김은 오스트리아 빈 국립 음대에서 지휘와 바이올린을 전공, 졸업(석사)했으며 도이치 방송 교향악단 부지휘자와 디토 오케스트라 수석지휘자를 역임한바 있다. 현재는 지휘자, 작곡가, 문화칼럼니스트로 활동하고 있다.

디즈니의 심볼, 미키마우스가 악수를 청한 지휘자 혁신과 도전의 지휘자 레오폴트 스토코프스키

1940년에 제작된 디즈니의 장편 애니메이션 <판타지아>에 깜짝 등장하는 지휘자 레오폴트 스토코프스키. 제작자들이 만화 캐릭터 속에 그의 지휘 제스처를 심어놓을 정도로 그는 슈퍼스타 지휘자였으며 필라델피아 오케스트라를 미국을 대표하는 5대 악단 중의 하나로 키워낸 장본인이었다. 어두운 전체 조명 속에 자신의 손과 머리에 스포트라이트를 비춰달라고 주문했던 그의 쇼맨십과 독보적인 인기가 그를 설명하는 전부였다면 그는 세계적인 거장의 반열에 올라서지 못했을 터. 보수적인 클래식계에서 아티스트의 대중적인 행보가 두드러지면 가벼운 이미지로 소비되기 십상인데 그는 다방면에 크리에이티브함을 발휘하며 94세의 나이에 타계하기까지 늘 새로운 도전을 이어가며 후대에 큰 영향력을 미쳤다.

1903년 영국 옥스포드 대학교를 졸업한 그가 1905년, 23세의 나이에 미국으로 건너왔을때 그를 알아봐 주는 사람은 아무도 없었다. 그의 진가



애니메이션 <판타지아>에 등장하는 지휘자 레오폴트 스토코프스키



디즈니와 지휘자 스토크프스키

가 드러나기 시작한 건 뉴욕에서 오르가니스트로 이름을 알리던 그가 아내의 권유로 지원한 신시내티 심포니의 상임지휘자로 부임하면서부터이다. 클리블랜드의 한 신문사는 그에 대해 “젊은 나이에도 불구하고, 창의적인 천재가 가진 불꽃을 엿볼 수 있었다”라고 평하며 그의 가능성을 점쳤다. 결국 그는 1912년 펜실베이니아주의 이름없는 지방악단이었던 필라델피아 오케스트라의 상임지휘자 자리를 맡아 26년간 이끌며 그의 이름을 전 세계에 각인시켰으며 명실상부 미국을 대표하는 일류 오케스트라 반열에 올려놓았다.

필라델피아 오케스트라라면 떠오르는 것이 세계적으로 잘 알려진 ‘필라델피아 사운드’다. 운택하면서도 화려한 사운드가 일품인데 스토크프스키의 조련 아래 발현되기 시작했다. 레전드 중의 레전드 지휘자로 불리우는 카를로스 클라이버가 이 사운드의 비밀을 캐고 다녔다는 얘기가 있을 정도.

무엇이 필라델피아 사운드를 만들어낸 것일까. 몇가지 요인을 들어보자. 우리가 상상하는 좋은 오케스트라의 현악합주는 하나된 일사불란한 움직임인데 스토크프스키는 놀랍게도 단원들로 하여금 각각 다른 보잉(활주법)으로 연주하게 함으로써 긴 음악적 프레이즈와 개성있는 색채를 부각시켰다. 또한 자리배치에 있어서도 새로운 시도를 감행했는데 지휘자를 중심으로 좌우에 배치되었던 제1바이올린과 제2바이올린을 지휘자 좌측에 나란히 연주하게끔 배치함으로써 바이올린 그룹의 화려한 색채와 고음의 일치감이 극대화되었다. 결과적으로 왼쪽은 고음, 오른쪽은 저음악기를 배치하는 이 포지셔닝은 전형적인 미국식 배치로 자리잡게 되었고 전세계로 퍼져나가게 되었다.

동시대성을 중요시했던 그는 전위음악을 대표하는 작곡가 쇤베르크 생전에 그가 작곡한 모든 오케스트라 작품을 지휘할 정도로 동시대 작곡가 소개에도 적극적이었다. 라흐마니노프 피아노 협주곡 4번을 비롯하여 스트라빈스키의 수많은 관현악 작품들의 미국 초연을 도맡았으며 그의 말년까지 참신한 작품에 대한

그의 목마름은 끊임없었다. 청중에게 생소한 초연곡들을 정규 레퍼토리에 포함시킨다는건 여러모로 모험이라는 사실은 예나 지금이나 마찬가지. 대중성을 갖춘 지휘자이지만 대중의 인기에 좌지우지하지 않았던 그의 면모가 읽혀지는 대목이다.

한 걸음 더 나아가 그는 기존 작품들에 대한 재해석, 재창조를 시도하기도 했다. 젊은 시절 오르가니스트로 활동했던 스토코프스키는 바흐의 유명한 오르간곡들을 직접 오케스트라 곡으로 편곡하여 무대에 올렸다. 당시로서는 파격적인 행보였는데 훗날 유럽 투어 중 한 인터뷰에서 “자신이 편곡한 바흐를 접하고 관객은 열광했지만 미국 평단은 거부감을 드러냈다”고 말한 바 있다. 애니메이션 <판타지아>에 등장하는 바흐의 토카타와 푸가(BWV565)는 그가 편곡한 작품이며 새로운 관현악적 색채감을 뽐내며 현재까지도 무대에 오르고있다.

미국 내 클래식 음악의 저변확대를 위해 오케스트라 창단에도 힘을 쏟았는데 올 아메리칸 유스 오케스트라, 할리우드 볼 심포니 오케스트라 등이 잘 알려져 있다. 1962년, 나이 80에 이르러 창단한 ‘아메리칸 심포니 오케스트라’는 젊은층의 콘서트 유입을 목표로 삼아 티켓 가격을 낮췄고 재정적자는 자신의 돈으로 메꾸는 등 각별한 애정을 쏟기도 했다. 미래의 다음 세대에게 물려줄 문화적 유산을 염두에 둔 행보라고 할 수 있다.

미국의 플레이빌지는 ‘어떻게 스토코프스키가 미국에서 관현악 음악을 대중화 시켰는가’라는 제목의 기사를 싣고 그가 미국 음악계에 끼친 영향력을 조명한 바 있다. 디즈니가 제작한 애니메이션 <판타지아>에서 디즈니의 심볼 미키마우스가 그에게 악수를 청한건 그의 끝없는 도전정신에 대한 경의를 표한 것이 아니었을까. 디즈니 본인이 그랬던 것처럼.

스토코프스키가 편곡한 바흐의 ‘토카타와 푸가’는 오르간이 뿜어내는 장엄한 사운드와는 다른 다채로운 관현악의 색채감을 만끽할 수 있는 매력적인 버전이다. 심플한 관현악 편곡 속에 화려한 현악기를 주축으로 따뜻한 목관과 무게감있는 금관이 어우러지며 큰 스케일의 감동을 선사한다.

*유튜브 링크

https://www.youtube.com/watch?v=0i2l9DQt_QY

박병준의 클래식스토리



박병준

박병준씨는 음악학자이자 음악칼럼니스트로 오스트리아 그라츠 국립음악대학교에서 비올라를 전공했으며 같은 대학에서 박사학위(음악학)를 취득했다. 현재는 광명 심포니 오케스트라 비올라 수석 연주자로 활동하고 있다.

페스티벌 오케스트라의 특별함

여름은 우리에게 어떤 계절일까요? 여름은 작열하는 태양과 무더운 날씨, 매년 안타까운 인명 피해를 유발하는 장마와 태풍을 대면해야만 하는 계절이지만 방학과 휴가, 그리고 산과 바다로 떠나는 여행이 있어 많은 이들이 오래도록 기다리는 계절이기도 합니다. 그렇다면 음악가들, 그리고 음악을 사랑하는 많은 사람들에게 여름은 어떤 계절일까요? 물론 다양한 대답이 있겠지만 다음과 같은 대답을 많은 이들에게 들을 수 있지 않을까 싶습니다. “여름은 페스티벌이 열리는 계절”이라는 것이지요.

여름이면 세계 각국에서 많은 음악 페스티벌이 열립니다. 다른 계절도 있는데 하필 여름에 대부분의 페스티벌이 열리는 이유는 그 때가 많은 오케스트라와 오페라 극장의 비시즌이기 때문입니다. 많은 경우 그들의 시즌은 가을에 시작해서 이듬해 초여름에 마무리됩니다. 그리고는 다음 시즌이 시작되기까지의 두세 달 정도가 (대개 7~8월) 비시즌이 되지요. 이 비시즌의 시간을 활용하여 많은 단체들이 페스티벌에 참가합니다. 어떻게 보면 시즌이 끝나고도 일이 계속되어 시즌과 비시즌의 구분이 없는 것처럼 보이기도 하지요. 하지만 상당수의 페스티벌이 유명한 휴양지나 야외 무대처럼 정규 시즌 중이라면 생각하기 어려운



클라우디오 아바도와 루체른 페스티벌 오케스트라, 2003년 공연 장면
(출처: 루체른 페스티벌 홈페이지 <lucernefestival.ch> 사진: Priska Ketterer)

독특한 장소에서 개최된다는 점이나 활력 넘치는 페스티벌 특유의 분위기를 생각해보면 페스티벌에 참여하는 것은 음악가에게도, 청중에게도 특별하게 여겨지지 않을까 합니다.

페스티벌의 규모와 성격은 다양합니다. 잘츠부르크 페스티벌(Salzburger Festspiele)처럼 오페라와 오케스트라 연주회, 그리고 리사이틀 등 성악과 기악 분야 모두를 포함하는 페스티벌이 있는가 하면 루체른 페스티벌(Lucerne Festival)처럼 오페라 없이 주로 기악 분야에 집중하는 페스티벌도 있고 바그너(R. Wagner, 1813~1883)의 작품을 다루는 바이로이트 페스티벌(Bayreuther Festspiele)처럼 특정 작곡가에 집중된 페스티벌도 있지요.

저마다의 매력을 뽐내며 많은 이들의 눈과 귀를 집중시키는 페스티벌을 더욱 특별하게 만들어주는 것이 있습니다. 바로 <페스티벌 오케스트라>입니다. 페스티벌 오케스트라란 이름 그대로 페스티벌을 위해 만들어진 오케스트라를 뜻합니다. 이 오케스트라는 일년에 한 번 특정 페스티벌에서 연주하기 위해 결성되었다가 예정된 몇 차례의 음악회가 끝나면 해체되지요. 이 과정을 페스티벌이 열리는 해마다 반복하게 됩니다. 물론 모든 페스티벌마다 각자의 페스티벌 오케스트라를 갖고 있는 것은 아닙니다. 페스티벌 오케스트라가 따로 없는 대신 한 오케스트라가 특정 페스티벌의 메인 오케스트라를 맡는 경우도 많은데 잘츠부르크 페스티벌에서의 빈 필하모닉 오케스트라(Wiener Philharmoniker)와 탕글우드 페스티벌(Tanglewood Music Festival)에서의 보스턴 심포니 오케스트라(Boston Symphony Orchestra)가 이런 경우에 해당됩니다.

오늘날 가장 유명한 페스티벌 오케스트라로는 1876년 첫 바이로이트 페스티벌에서 결성되었으며 1886년이래 이 페스티벌의 오케스트라로 자리한 바이로이트 페스티벌 오케스트라(Bayreuther Festspielorchester), 2003년 아바도(C. Abbado, 1933~2014)의 지휘로 많은 화제 속에 시작된 루체른 페스티벌 오케스트라(Lucerne Festival Orchestra), 그리고 젊은 음악가들이 모여 그들의 에너지를 가득 발산하는 베르비에 페스티벌 오케스트라(Verbier Festival Orchestra) 등이 있습니다. 이들의 연주는 많은 영상물로도 접할 수 있지요. 다만 바이로이트 페스티벌 오케스트라의 연주 모습은 그들이 연주하는 바그너의 오페라 영상 속에서 좀처럼 발견하기 어렵습니다. 이는 오페라 영상의 특성상 영상의 중심이 가수들이 활약하는 무대에 있다는 것, 오케스트라가 청중석 어디서도 보이지 않게 설계된 것으로 유명한 바이로이트 축제극장(Bayreuther Festspielhaus)의 구조, 그리고 촬영에 적합하지 않아 보이는 오케스트라 피트(오페라 연주에서 오케스트라가 자리하는 곳)에 기인하지요.

페스티벌 오케스트라의 특별함은 어디에 있을까요? 우선 희소성에 있지 않을까 합니다. 상설 오케스트라와는 달리 페스티벌 오케스트라는 한 해에 몇 차례만 그 페스티벌이 열리는 곳에서 들을 수 있으니까요. 물론 루체른 페스티벌 오케스트라의 경우처럼 페스티벌 이후 몇몇 도시로 연주 투어를 떠나는 경우도 있지만 그렇다 해도 이런 페스티벌 오케스트라를 직접 들을 수 있는 기회가 무척 제한적이라는 점은 변하지 않습니다.

페스티벌 오케스트라의 구성도 우리의 흥미를 이끄는 점 중 하나입니다. 페스티벌 오케스트라의 구성원들은 대부분 오케스트라 음악가들입니다. 즉, 그들은 시즌 중에는 본인이 속한 오케스트라에서 활동하다가 비시즌에 특정 페스티벌 오케스트라로 모이는 것이지요. 그렇게 되면 자연히 평상시 볼 수 없던

독특한 조합의 오케스트라가 탄생하게 됩니다. 이는 청중에게도 음악가들에게도 신선한 자극이지요.

마지막으로 언급하고 싶은 특별함은 휴가를 마다하고 페스티벌 오케스트라로 향하는 음악가들의 자발성, 그리고 좋아하는 사람들과 모여 함께 음악을 만들어가는 것에서 오는 기쁨입니다. 이는 루체른 페스티벌 오케스트라에 참여하고 있는 비올리스트 타냐 크리스트(T. Christ, 1966~)나 바이올리니스트 코르비니안 알텐베르거(K. Altenberger, 1982~) 등이 인터뷰에서 직접 언급한 내용인데, 이 자발성과 기쁨은 일차적으로는 청중보다는 음악가의 측면에서 바라본 특별함이지요. 그러나, 이 특별함은 그들이 만들어내는 음악을 통해 결국 청중에게 생생하게 전달될 것이 분명합니다.

올 여름에도 다양한 페스티벌이 개최되고 또 그 안에서 많은 페스티벌 오케스트라들이 활약할 것입니다. 음악을 사랑하는 많은 사람들의 시선이 페스티벌과 그 오케스트라에 머무르겠지요. 이들이 펼쳐 보이는 음악으로 인해 보다 풍요로운 여름이 되기를 바랍니다.

추천영상: 아바도의 지휘로 루체른 페스티벌 오케스트라가 연주하는 드뷔시의 교향시 <바다>입니다. 2003년 많은 이들의 관심이 집중된 가운데 이 오케스트라가 첫 선을 보였던 음악회에서의 연주이지요. 새롭게 탄생한 오케스트라의 다채롭고 섬세하며 생동감 가득한 연주는 많은 이들을 매료시켰습니다. 지휘자와 음악가들로부터 뿜어져 나오는 생생한 열기 또한 일품인 이 연주를 감상해 보세요.

<https://www.youtube.com/watch?v=SgSNgzA37To>

원종원의 커튼 콜



원종원

원종원씨는 한국외대 재학 시절, 영국을 여행하다가 만난 뮤지컬의 매력에 빠져 활동을 시작했다. 뮤지컬 저변을 확대하고자 국내 최초로 PC 통신을 통해 동호회를 결성, 관극운동을 펼쳤다. TV의 프로듀서와 일간지 기자, 특파원을 거쳤으며, 현재 일간지와 경제지 등 여러 매체에 뮤지컬 관련 칼럼을 연재해오고 있다. 대학(순천향대 공연영상학과) 강단에 서고 있는 지금도 자타가 공인하는 뮤지컬 마니아이자 전문 평론가로 지면과 방송 등을 중흥무진 누비고 있다.

추억속 인기 밴드의 음악을 실감나게 재연하다 _뮤지컬 다시 동물원

‘혜화동’, ‘시청 앞 지하철역에서’, ‘흐린 가을 하늘에 편지를 써’, ‘널 사랑하겠어’... 주옥같은 노래들이 한 곡씩 등장할 때마다 탄성 가까운 감탄이 터져 나온다. 마니아 관객이라면 창기, 준열, 기영, 경찬 같은 등장인물들의 이름을 듣고 미소를 흘려보내기도 쉽지 않다. 물론 이른 나이에 명을 달리한 ‘그 친구’의 모습이 눈에 밝혀 더욱 애잔한 마음이 드는 것은 이 작품이 지니고 있는 가장 큰 감상 포인트이자 매력이다. 뮤지컬 ‘다시 동물원’이다.

‘동물원’이 처음 데뷔했던 건 1988년이다. 음악을 좋아해서 취미로 시작한 대학생 밴드였지만 시대를 적시는 감성어린 노래들은 오래지 않아 세인들의 입에 오르내리는 유명세를 얻었다. 정신과 전문의이기도 한 김창기, 정치외교학을 전공하고 음식점 수입에 관련된 직업에 종사하기도 했던 박기영, LG소속 연구원이었던 박경찬, 신한과학에서 일하는 유준열과 영화 시나리오 작가 겸 프로듀서가 된 배영길 등 음악활동과 별개로 각자의 직업 세계도 존재하는 것으로도 유명하다. 그래서 이들을 부를 때 단순한 포크 밴드보다는 직장인 밴드로 구분하는 경우도 있다. 한편, 다른 멤버들과는 달리 전업 음악인의 길을 걸어가려던 김광석은 솔로로 독립해 데뷔했고 대중들로 큰 사랑을 받다가 1996년



그친구와 동물원

돌연 세상을 떠난 일은 지금도 인구에 회자되는 사건이기도 하다. 뮤지컬은 바로 그 동물원의 이야기와 김광석이라는 이름 대신 ‘그 친구’라 불리는 멤버와의 사연을 담담히 들려주는 서사 구조를 띠고 있다.

‘다시 동물원’은 뮤지컬계의 글로벌한 트렌드를 보여주는 작품으로서도 존재감이 남다르다. 바로 주크박스 뮤지컬이기 때문이다. 왕년의 음악을 가져와 극적인 구성에 맞춰 이야기를 들려주는 복고와 향수가 접목되기 쉬운 뮤지컬의 인기 형식이다. 대표적인 주크박스 뮤지컬로는 우리나라 중장년 관객들에게 큰 인기를 끌었던 아바(ABBA)의 원곡들로 꾸민 ‘맘마 미아!’가 있다. 아바의 음악들, 특히 가사를 바꾸지 않고 원래 모습 그대로 활용하면서 마흔살 엄마 도나가 스무살 딸 소피의 결혼식을 준비하며 벌어지는 해프닝을 코믹하게 그렸다. 기가 막히게 맞아 떨어지는 스토리는 마치 아바의 노래들이 이 스토리의 무대를 위해 이미 혹은 미리 쓰여진 것은 아닌가싶은 착각마저 불러일으킨다.

그러나 아바의 음악으로 만든 주크박스 뮤지컬 ‘맘마 미아!’를 두고 뮤지컬계의 재앙이라 부르는 사람도 있다. ‘맘마 미아!’ 자체로는 노랫말을 바꾸지 않고 재미난 이야기를 꾸미는 기발한 완성도를 보여줬지만 이로 인해 훗날 너무 많은 억지 춘향식 스토리의 주크박스 뮤지컬들이 우후죽순 등장하게 만들었다는 이유다. 대부분 음악적 매력에 치중할 뿐 험거운 이야기 구조에 느닷없는 극적 전개가 뮤지컬의 완성도를 오히려 반감시킨다는 주장이다.

그래서일까, 오늘날 뮤지컬계에서는 ‘탈 맘마 미아!’의 열풍도 있다. 어떻게 하면 자연스럽게 유명 가수의 왕년의 히트 대중음악을 무리 없이 무대로 끌어올 것인가의 여부가 주크박스 뮤지컬의 완성도를 결정하는데 중요한 관건으로 등장하게 됐다. 가장 주요한 방법 중 하나는 다큐멘터리 기법을 활용하는 것이다. 실제 가수의 이야기를 무대로 끌어냄으로써 자연스럽게 이야기의 완성도를 높인다는 마케팅 전략이다. 대표적인 경우가 포 시즌스의 음악으로 만든 ‘저지 보이즈’다. 포 시즌스 멤버들이 모두 뉴저지 출신이라 저지의 아이들이라는 제목이 붙여진 이 뮤지컬은 포 시즌스가 어떻게 밴드를 결성했고, 인기를 누렸으며, 갈등을 겪다가 헤어졌는가를 히트곡의 연대기적 나열을 통해 무리없이 보여준다. 극의 말미에서 우여곡절 끝에 불러지게 된 노래 ‘캔트 테이크 마이 아이스 오프 유(Can't take my eyes off you)’도 흘러나온다. 무대 위 극 전개가 지극히 자연스러울 뿐 아니라 그 시절 그 노래를 즐겨 들었던 사람들까지도 공연장으로 끌어들일 수 있는 일석이조의 자연스런 홍보 전략이 맞아떨어지는 양수점장의 매력을 고스란히 보여준다.

‘유브 갓어 프랜드(You've got a friend)’로 유명한 여성 싱어 송 라이터 캐롤 킹의 노래로 꾸며진 뮤지컬 ‘뷰티풀(Beautiful)’이나 내슈빌의 썸 레코드사에서 엘비스 프레슬리, 제리 리 루이스, 자니 캐시 등이 마지막 녹음을 하는 날 풍경을 그린 ‘밀리언 달러 콰텟(Million Dollar Quartet)’도 같은 맥락으로 글로벌 흥행을 누린 작품들이다. 가수들의 개인사를 줄거리로 수많은 히트곡들의 탄생 비화를 들려주는 형식을 보여준다.

‘다시 동물원’도 마찬가지다. 소재로 쓰인 동물원의 노래도 그렇거니와 이야기 전반에 담겨있는 복고와 향수의 소재와 주제들은 무척이나 흥미롭고 새삼 반갑다. 사정이 이렇다보니 무대에서 펼쳐지는 사건들도 남다른 재미를 담아낸다. 단지 음악만이 아니라는 의미다. 80~90년대 대학을 다녔던 사람이라면 누구나 공감할 만한 소재와 이야기, 사건들이 이어져 무대를 즐기는 재미를 배가시킨다. 대학생들이 만나 밴드를 꾸미고 꿈을 펼치는 풍경이라든지, 디스코텍을 돌아다니며 부킹(?)을 했던 젊은 날의 모습들, 소주잔을 기울이며 정을 나누는 세상살이 등이 고스란히 재연된다. ‘별이 빛나는 밤에’를



동물원_댄스

외치는 DJ 이문세, 동네 교회오빠를 짝사랑하는 여고생의 말 못할 사연이 담긴 엽서 한 장, 기타 하나만 있으면 부러울것 없던 그 시절 젊음이들의 낭만 등도 펼쳐진다.

무대에 나오는 배우들은 모두 직접 연주하고 노래하는 재미도 빼놓을 수 없다. 이른바 액터 뮤지션 뮤지컬의 형식이다. 배우들이 직접 연주하고 노래하는 탓에 무대 아래쪽에 별도의 연주석이나 반주팀이 존재하지 않아도 된다. 일부에서는 액터 뮤지션 뮤지컬을 두고 경비를 절감하기 위한 자본가의 꿈수라 비난하기도 한다. 그러나 ‘돈’ 계산만으로 이러한 실험을 재단하기에는 사실 무리가 있다. 형식적 일탈과 실험이 오히려 별스럽고 특이한 예술적 체험을 가져오는 탓이다. 더군다나 ‘그 여름 동물원’같은 주크박스 뮤지컬의 입장에서 액터 뮤지션 뮤지컬의 형식은 이야기의 리얼리티를 극대화하는데 매우 효과적인 장치이자 환경을 조성해준다. 이야기 자체가 대학생 밴드의 실제 경험을 다루기 때문이다. 물론 사정이 이렇다보니 배우들의 노래나 연기 못지않게 악기를 다루는 연주 실력이 무대의 매력을 만들어내는 주요한 도구가 된다. 그런 의미에서 2015년 초연 당시 창기 역으로 등장했던 실제 여행스케치 객원 멤버 임진웅이나 가수로도 활동한 바 있는 이정열은 특유의 가창력과 기타 솜씨를 유감없이 보여줘 인기를 누렸던 좋은 사례였다.

네 번째로 다시 꾸며지는 2023년 양코르 무대에서는 탈렌트 임호, 초연부터 같은 역할로 나왔으며 인기 텔레비전 프로그램인 ‘히든 싱어’에서 ‘그 친구’의 목소리와 너무도 비슷한 소리를 들려줘 세간에 화제가 됐던 최승열 등이 등장해 좋은 무대를 선보이고 있다. ‘응답하라’ 시리즈, ‘슬기로운 의사생활’ 등 복고풍 드라마의 인기와 더불어 왕년의 K팝들이 다시 사랑받고 있다. 덕분에 꼭 그 시절에 대한 향수만 추억이 없는 젊은 관객들도 발 박자를 맞춰가며 이야기 따라보는 재미를 만끽하기 어렵지 않다. 주크박스 뮤지컬의 글로벌 흥행 신화가 우리 창작 뮤지컬 안에서 어떤 결과를 낳을지 자못 궁금하다. **DI**

DI독자가 보내온 단소리 · 쓴소리

월간 의약정보DI는 독자 여러분께 올바른 정보를 전하고자 노력하고 있습니다. 또한 독자 여러분의 제보, 기사 문의, 의견, 비판을 언제나 환영하며 본 란을 통하여 소개하고자 합니다. 의약정보 내용 중 필자에게 문의하고 싶은 내용이 있으신 경우 메일이나 월간 의약정보DI 인터넷 게시판의 Q&A란을 이용하여 보내주시면 편집실에서 필자에게 질의하여 답변을 보내드리고 좋은 내용은 본란에 소개할 것입니다. 독자 여러분의 많은 참여 바랍니다.

보내실 곳: 월간 의약정보DI 인터넷 게시판(www.yakup.com/pharminfo)
월간 의약정보DI 편집실(news@yakup.co.kr)

<당첨되신 분께는 문화상품권을 보내드립니다.>

독자 당첨자

이재현

서울 구로구



2023년 10월호 기획특집 성인 예방백신

지난 호(2023년 8월호/ 위식도역류질환)를 읽고...

위식도역류질환(GERD)은 정기적인 건강검진으로 조기에 발견하고 치료하는 것이 중요하다. 약국에서 근무하는 일선약사들은 복약지도와 상담과정에서 적절한 의약품 추천뿐만 아니라 건강검진을 유도함으로써 위식도역류질환과 관련하여 매우 중요한 역할을 수행하는데 항상 속이 불편한 환자와 직접 대화하여 증상에 대하여 공감하고 의사처방을 확인한 후 적절한 약물 치료와 조언을 제공해야 한다. 프로톤펌프억제제, H2-히스타민수용체 차단제 등의 서로 다른 약물 사용법과 부작용에 대한 설명을 제공하며 점막 보호역할을 하는 복잡한 보조약물의 복용법에 대해서도 자세히 설명해야 한다. 또한 음식과 약물의 상호작용에 대한 교육을 통해 건강한 식습관과 생활습관을 지킴으로써 유도한다. 약사는 증상 완화와 합병증 예방을 지원하기 위해서는 적절한 약물 관리와 환자의 적절한 식생활 습관에 대해 조언함으로써 위식도역류질환의 치료와 예방에 기여해야 한다.

_정일영

GERD는 현대사회에서 삶의 질에 큰 영향을 줄 수 있는 질환이다. H2 antagonist와 PPI를 넘어서 현재는 potassium competitive acid blocker(P-CAB)가 개발되어 GERD를 컨트롤하는데 일조하고 있다. P-CAB은 PPI에 비해 다양한 장점들을 가지고 있고 매년 처방량이 증가하는 추세이다. 특히, 기존의 아침식사전 PPI를 복용하는 용법보다는 식사와 관계없이 약을 복용할 수 있다는 장점이 환자복약 순응도에 있어서 유리한 점으로 작용한 것이다. 음주와 흡연, 비만은 GERD에서 가장 큰 위험인자로서 인식되는데 최근 비만치료제로 FDA 허가를 받는 획기적인 신약들이 다국적 제약회사에서 개발되고 있는 점을 보면 GERD 관련해서도 긍정적인 영향을 끼치지 않을까 생각한다. 이러한 시대에는 환자들에게 익숙한 PPI에 대비하여 새로 처방되는 약인 P-CAB도 여러가지 장점을 가지고 있음을 환자들이 혼란스럽지 않게 잘 설명해주는 것이 약사로서 필요한 역할이라고 생각한다.

_전민우

“DI⁺에서 모니터링 선생님을 모집합니다.”

1. 모니터링 방법

- 기간: 1년
- 마감일: 매달 10일
- 분량: 10 point로 작성 시 A4 1장 이내
- 신청하실 곳: news@yakup.co.kr / 02-3270-0123

2. 특전

- 모니터링 활동기간중 의약정보 무료제공

3. 모니터링 내용

- 아래의 내용을 참고해서 자유롭게 모니터링 해주시면 됩니다.
- 1) 의약정보에 실린 특집 및 연재 주제에 대한 적절성, 부적절성에 대한 개인 의견
- 2) 도움이 된 내용, 없었으면 하는 내용에 관한 의견
- 3) 포함되었으면 하는 코너에 대한 의견
- 4) 잘못된 기사 또는 오타
- 5) 표지 및 디자인에 대한 의견
- 6) 기타 의견

의약정보 편집자문위원 프로필

올해로 창간 48주년을 맞은 월간 의약정보(DI)는 새로운 콘텐츠 보강과 편집 쇄신을 통해 문화체육관광부 선정 우수콘텐츠 잡지로서의 품격과 신뢰를 계속 이어나갈 계획입니다. 특히 본지 편집자문위원은 의계와 약계를 대표하는 중진 원로급 인사들로 의약정보의 발전과 내용보강을 위해 그동안 의료현장과 연구실에서 축적해 온 지혜와 경험을 공유해 주실 것으로 기대됩니다. 독자여러분의 지속적인 성원과 관심을 다시 한번 부탁드립니다. <의약정보DI>



김 영 조

<김영조 심혈을 기울이는 내과 원장>

학력

- 경북대학교 의과대학 졸업
- 중앙대학교 대학원 의학석사(내과)
- 중앙대학교 대학원 의학박사(내과)

주요경력 및 수상내역

- 영남대학교 내과과장 및 순환기 분과장
- 일본국립순환기센터 연구원
- Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital 방문교수
- 순환기연구재단 이사장, 대구경북 순환기학회 회장, 영남중재시술학회 회장, 대구경북내과학회 이사장, 대한고혈압학회 부회장, 대한임상노인의학회 회장, 영남대학병원 신용협동조합 이사장, 대한심장학회 회장, 심근경색연구회 회장.
- 대한심장학회 학술상, 대구광역시 의사회 학술상

저서(공동저서)

- 심근경색증(2016), Advances in the Diagonosis of Coronary Artery Disease (2013), Artery Disease(2013), 우리가족 주치의(2011)
- 수필집 : '심장, 마음을 말하다' '자율신경계와 심혈관 질환'



백 정 흠

<가천대길병원 교수>

학력

- 한양대학교 의대 졸업
- 한양대학교 대학원 의학 석.박사 취득

진료과목

- 외과 대장항문클리닉
- 세부전공 : 복강경 대장암수술, 복강경 직장암수술, 대장암, 직장암, 항문암, 재발성 대장암 다학제, 직장암선행치료, 항암화학요법 항문 질환(치질, 치열, 치루, 직장탈 등) 종양외과학

주요경력 및 수상경력

- 세계 3대 인명사전 '마르퀴즈 후즈 후(Marquis Who's Who)' 2013, 2014, 2015년 연속 등재
- 2013 가천대학교 가천학술상 수상
- 2015 대한종양외과학회 국제학술대회 SISO2015 Outstanding Poster Award 수상
- 2022 대한종양외과학회이사장취임
- (현) 가천대 길병원 국제의료센터장, 대한대장항문학회 상임이사, 대한종양외과학회 상임이사, 대한로봇대장수술연구회 실무위원, 대한외과학회 논문심사위원, 보건복지부 신의료기술평가위원회 전문위원, 식약청 정부의료기기위원회 전문가
- (역) 대한임상종양학회 총무이사, 경인 대장항문학 포럼 회장, 가천대 의학전문대학원, 임상수기센터장, 대한대장항문학회 섭외홍보이사, 대한대장항문학회 학술이사, 미국 Cleveland Clinic Foundation 대장항문과, 최소침습수술센터 연구원, 미국 City of Hope National Medical Center, 종양외과 및 로봇수술센터, 아시아내시경복강경외과학회 정회원 (ELSA).



선우 성
<서울아산병원 교수>

- 학력**
- 서울대학교 의과대학 졸업
 - 서울대학교 보건학 석사
 - 서울대학교 의학 박사
- 경력**
- 미국 미네소타 주립의대 가정의학과 연수 / 울산의대 서울아산병원 전임강사, 조교수, 부교수, 교수 / 대한가정의학회 학술이사, 수련이사, 이사장 / 대한임상건강증진학회 회장/ 질병관리본부 검진기준 및 질관리반 자문위원장 / 국민건강보험 전문평가위원 / 보건복지부 신의료기술평가위원회 위원 / 아산사회복지재단 의료복지자문위원 / 국립암센터 국가암검진 질관리위원회 분과위원 / 식품의약품안전처 중앙약사심의위원회 전문가
- 수상내역**
- 2003년 대한가정의학회 학술상 / 2007년, 2016년 울산의대 올해의 교수상 / 2012년 대한가정의학회 학술교육상 / 2013년 대한임상건강증진학회 학술상 / 2014년 대한적십자사 박애장 은장 / 2015년 보건복지부 장관 표창(국가건강검진 관련) / 2022 대한가정의학회 이사장
- 저서**
- 한국인의 평생건강관리 / 한국인의 건강증진 / 가정의학 / 고지혈증과 동맥경화증/꼭 알아야 할 남편건강 지키기 / 인턴진료지침서 / 최신 가정의학 / 의료커뮤니케이션 /건강검진 내비게이터 / 심뇌혈관질환 1차예방 가이드라인 / 암경험자와 가족 진료; 일차진료를 위한 가이드 / 근거중심의 암생존자 관리/암경험자 건강관리 가이드 / 유방암 경험자 건강관리 가이드.



유 봉 규
<가천대약대 명예교수>

- 학력**
- 서울대학교 약학대학 졸업
 - 충북대학교 대학원 약학과 졸업(약학박사)
 - 미국 뉴욕주 Albany College of Pharmacy, PharmD.
- 경력**
- (전)가천대 약학대학 학장
 - (역) FIP(세계약학연맹) 지역약국분과 상임이사, 한국약학교육협의회 약사국시위원장, 대한약국학회 회장, 한국약학교육협의회 국시위원장, 건강보험심사평가원 비상근심사위원, 영남대학교 약학대학 교수, 미국 위스콘신주립대학교 약학대학 Research Associate
- 주요연구**
- Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
 - Development of transdermal drug delivery system
 - Enhancement of bioavailability of bioactive materials
- 저서**
- 약물치료학, 대한민국약전해설서, 약물치료핸드북, 처방조제 및 복약지도, 약국실무 가이드라인, 건강기능식품 질환별 활용법



최 동 훈
<세브란스병원 교수>

- 학력**
- 연세대학교 의학과 학사 (1988)
 - 연세대학교 대학원 의학석사 (1996)
 - 연세대학교 대학원 의학박사 (2003)
- 연구 관심분야**
- 말초동맥질환, 대동맥 질환, 줄기세포치료
- 교육 및 연구 경력**
- 2003.3~2005.2 미국 유타대학교 Research Associate
 - 2010.3~현재 연세대학교 의과대학 내과학교실 교수
 - 2010.7~현재 세브란스병원 심혈관계풍류효성평가센터 부센터장
 - 2012.9~2016.8 세브란스병원 심장혈관병원 진료부장
 - 2013.3~2016.8 세브란스병원 심장혈관병원 심장내과장
 - 2016.1~2019.2 세브란스병원 심장혈관병원 원장
 - 2019.3~2022.7 용인세브란스병원 병원장
- 학술 관련 경력**
- 대한심장학회 대외협력위원회 위원 / 대한내과학회 내과분과전문의 순환기분과위원회 위원 / 건강보험심사평가원 진료심사평가위원회 중앙분과위원회 비상근심사위원 / 대한심장학회 기초과학연구회 회장 / Fellowship, European Society of Cardiology



2005년, 2015년, 2017년, 2020년 문화체육관광부 선정
우수콘텐츠잡지

MEMO

2022.08월~
2023.08월



8월

위식도 역류질환



9월

하지정맥류



10월

치매



11월

야간혈색소노증(PNH)



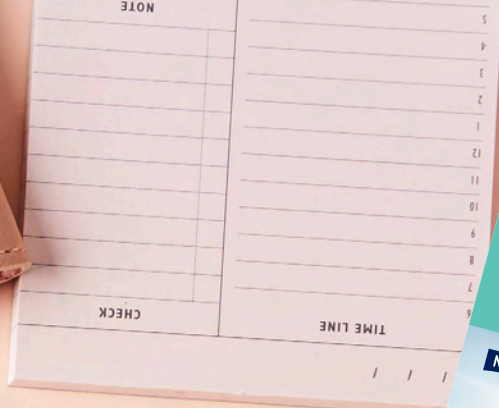
12월

류마티스 관절염



1월

뇌졸중



위식도역류질환

2월



동맥경화

3월



불안장애

4월



우울증

5월



당뇨병(I)

6월



당뇨병(II)

7월



당뇨병(III)

의약정보

2023 | 09 Vol. 579

발행·편집·인쇄인

대표이사

주간

외신

통합영업마케팅

편집디자인

출력·제판·인쇄

편집자문위원회

등록번호

발행

함용헌

함태원·함성원

이종운

이덕규

김성준, 김유진, 함택근, 김훈희

Real Communication

YSP

김영조(김영조 심혈을 기울이는 내과 원장)

백정흠(가천대길병원 교수)

선우성(서울아산병원 교수)

유봉규(가천대약학대학 명예교수)

최동훈(세브란스병원 교수)

서초라 11823

(주)메디칼매니지먼트그룹 서울특별시 서초구 서초대로 115(방배동), 정다운빌딩 4층

TEL. 02-3270-0119 (news@yakup.co.kr)

FAX. 02-3270-0159 / www.yakup.com/phaminfo

제 50권 9호(통권 579호) 2023년 9월 1일 발행(월 1회 1일 발행)

[월간 의약정보]는 한국간행물 윤리위원회의 윤리강령 및 실천 요강을 준수합니다.

[월간 의약정보]의 기사나 학술원고의 저작권은 자사에 있습니다.

[월간 의약정보]는 독자 여러분의 제보, 기사문의, 의견 또는 평가를 환영합니다.

| 구독문의 : 02-3270-0114 | 광고문의 : 02-3270-0114

| 월간구독료 : 9,000원

전국지사·지국안내

서울·경기
부산·울산
인천·부천
대전·충남
충북·전남
서울 서부
여수·순천
목포·제주
강원

02-
3270-0114

경남 : 055-757-1695 / 010-4527-1695

대구·경북 : 053-754-3329 / 010-2511-6664

신풍제약 **孝** 사랑캠페인

슬픔 사랑고 사랑합니다

부모님께 받은 사랑, 건강으로 돌려드리세요



활성형비타민, 바로코민으로 활기찬 하루를 시작하세요!

피로, 신경통, 눈의 피로—
 쌓이는 원인은 달라도 우리 곁엔 언제나, 바로코민!
 이제부터 피로, 신경통, 눈의 피로는
 바로코민으로 바로바로 풀어 줍시다.

효능·효과 다음 증상의 완화 ● 신경통, 관절염(요통 등), 눈의 피로, 구내염, 설염,
 다음 경우의 비타민 B₁·B₆·C보충 ● 영양불량, 소모성 질환, 육체피로, 병중 병후의 체력 저하시,
 임신·수유기, 발육기 및 노년기
 용법·용량 성인 1회 1정, 1일 1~2회 복용합니다.



폭넓은 적응증¹ 시네츄라[®]

금성
기관지염

만성 연중성
기관지염

금성
상기도 감염

Reference 1. 의약품안전나라. 의약품 등 정보검색 (제품명:시네츄라). Available at: <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>. Accessed on 26 Aug, 2022.

Synatura[®] Product Information

[분류번호] 222 / **진해거담제** **[성분·함량]** 100 mL 중 황린수포화부탄올간조엑스 87.5 mg, 아이비엽 30%에탄올엑스 262.5 mg **[효능·효과]** 1. 다음 질병으로 인한 기침, 가래: 금성 상기도 감염, 만성 연중성 기관지염 2. 급성 기관지염 **[용법·용량]** 1. 다음 질병으로 인한 기침, 가래: 금성 상기도 감염, 만성 연중성 기관지염 - 연령에 따라 아래의 용량으로 1일 3회 경구투여 • 만 2~6세: 1회 5 mL, • 만 7~14세: 1회 10 mL, • 만 15세 이상: 1회 15 mL 2. 급성 기관지염 - 만 19세 이상 성인: 1회 15 mL, 1일 3회 경구투여 **[저장방법]** 기밀용기, 실온(1~30 °C) 보관 **[보형코드]** 10 mL: 650203654 / 15 mL: 650203656 / 500 mL: 650203651 **[보형약가]** 189원/10 mL/포, 283원/15 mL/포, 19원/500(1) mL/병 *제품 정보는 축약된 내용이므로, 자세한 정보는 각 제품설명서를 참고하시기 바랍니다.

도와줘~ 아즈렌!

SOS

햇볕화상 치료제
아즈렌·S[®] 크림



따갑고 쓰린 햇볕화상엔

태극 아즈렌·S[®] 크림

- ✓ 끈적임이 없는 크림 제형
- ✓ 식물성 성분인 '구아아줄렌' 함유
- ✓ 열상(화상), 습진 등에 따른 미란(짓무름) 및 궤양에 효과

바르는 약은 언제나

 태극제약(주)

문의 : 080-300-8282

※ 부작용이 있을 수 있으니 첨부된 '사용상의 주의사항'을 잘 읽고 의사, 약사와 상의하십시오. ※ 인터넷 의약품 판매행위는 불법입니다.

활성의 차이가 효과의 차이

고함량 활성 비타민 B로
 임팩트 있는 효과를!

고활성 비타민으로
 빠른 흡수!

활성형 베타티아민(B1),
 티아민실피드 대비 생체이용률
 (AUC, AREA UNDER THE CURVE) 8배 우수

1분에 1개씩 판매되는
 비타민

드서본 분들이 추천하는 이유를 직접 확인해보세요!
 2020년 임팩타민 프리미엄정 / INS DATA 기준

편리한 복용!

무더운 색소, 냄새 최소화, 목 넘김 편한 E코팅
 기술로 복용 편의성 UP



가까운
 약국에서
 구입하세요

- ◇ 육체피로 ◇ 눈의피로 ◇ 근육통, 관절통, 신경통 ◇ 구내염

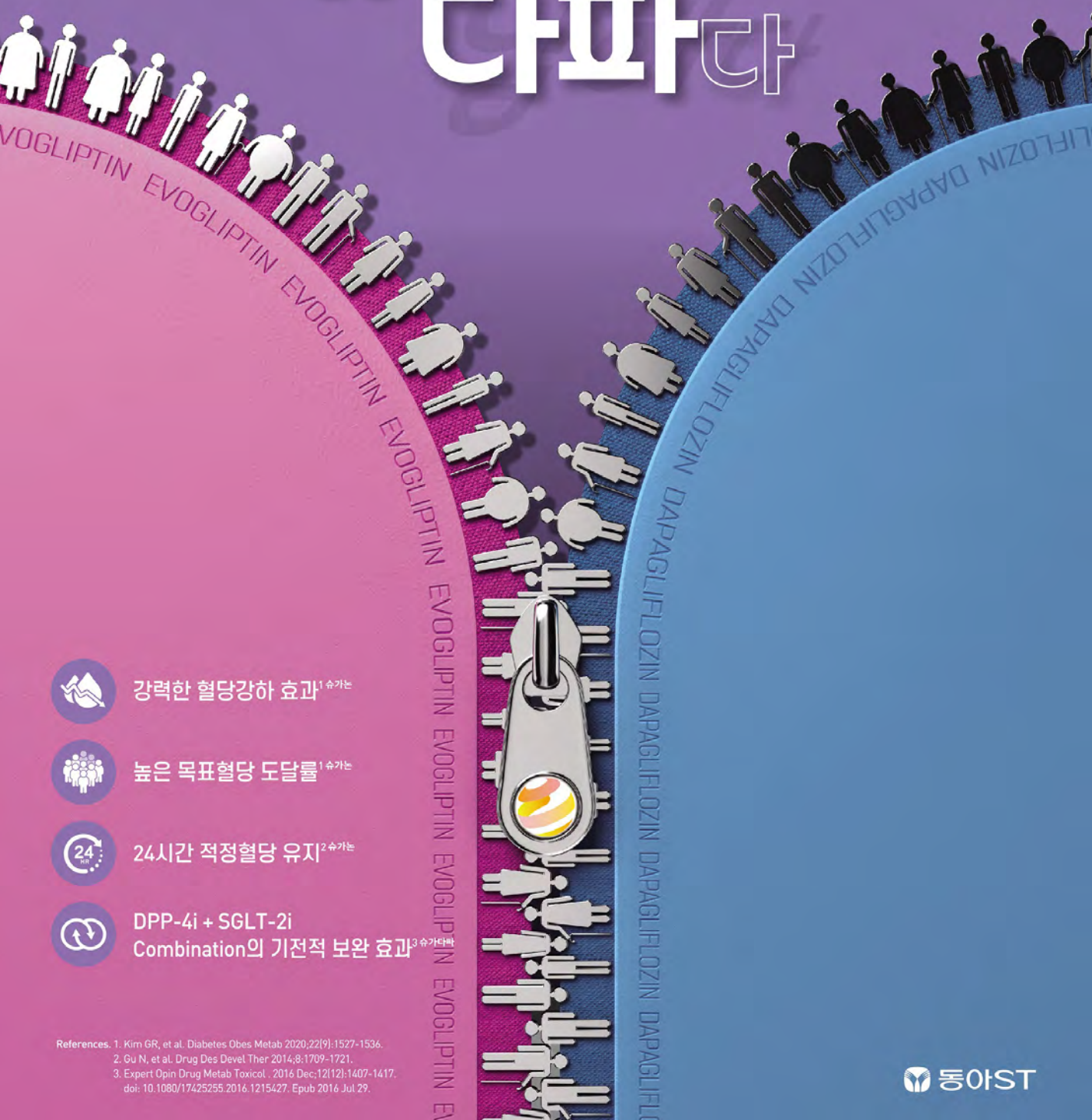
부작용이 있을 수 있으니 첨부된 사용 상의 주의사항을 잘 읽고, 의사약사와 상의하십시오

광고심의필 2022-1619-003000



Evogliptin Line Extention

슈가로 다파다



강력한 혈당강하 효과¹ 슈가논



높은 목표혈당 도달률¹ 슈가논



24시간 적정혈당 유지² 슈가논



DPP-4i + SGLT-2i
Combination의 기전적 보완 효과³ 슈가다파

References. 1. Kim GR, et al. Diabetes Obes Metab 2020;22(9):1527-1536.
2. Gu N, et al. Drug Des Devel Ther 2014;8:1709-1721.
3. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016 Dec;12(12):1407-1417.
doi: 10.1080/17425255.2016.1215427. Epub 2016 Jul 29.