

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■ 최초, □ 변경)

2014 년 3 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	강주혜	손수정

종류 : 안전성유효성(품목허가)

① 회 사 명	한미약품(주)	② 문서번호	20140011166 20140011232 (2014.01.20)
③ 제 품 명	로벨리토정300/10, 300/20밀리그램 (이르베사르탄/아토르바스타틴)	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 219
⑤ 원 료 약 품 분량	○ 로벨리토정 300/10mg 주성분 아토르바스타틴칼슘(별규) 10.36mg 주성분 이르베사르탄(USP) 300mg ○ 로벨리토정 300/20mg 주성분 아토르바스타틴칼슘(별규) 20.72mg 주성분 이르베사르탄(USP) 300mg		
⑥ 성 상	300/10 : 연분홍색의 타원형 필름코팅정 300/20 : 노란색의 타원형 필름코팅정		
⑦ 신 청 효 능·효과	이 약은 두 약물 (이르베사르탄과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ○ 이르베사르탄 - 본태성 고혈압 - 고혈압 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신질환 ○ 아토르바스타틴칼슘 - 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소 - 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소 (55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의 - 심근경색증에 대한 위험성 감소 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소 - 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소 (망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제 2형 당뇨병 환자의 - 심근경색증에 대한 위험성 감소		

	(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소 3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의 (1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소 (2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소 (3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소 (4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소 (5) 협심증에 대한 위험성 감소 2. 고지혈증 1) 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증 (Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제 2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증 (Fredrickson Type III) 3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자 (Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제 4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제 (예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우
⑧ 신 청 용 법·용량	이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 이르베사르탄/아토르바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 함. ○이르베사르탄 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 1. 본태고혈압 성인: 이르베사르탄으로서 1일 1회 150mg을 경구투여하며, 효과가 충분하지 않을 경우 300mg까지 증량할 수 있다. 일반적으로 24시간 동안의 혈압조절효과는 1일 1회 75mg을 투여하는 것보다 150mg을 투여할 때 더 우수하지만, 특별한 경우 (치료초기, 혈액투석환자, 혹은 75세 이상의 고령자 등)에서는 75mg이 고려될 수 있다. 단독투여로 혈압조절이 충분치 않을 경우에 다른 혈압강화제를 병용투여할 수 있다. 특히, 낮은 용량의 이노제 (예, 히드로클로로티아지드)와 병용 투여시 효과가 증가된다. 2. 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병 성인: 이 약으로서 1일 1회 150mg으로 경구투여를 시작하여 300mg까지 증량하여 유지시키는 것이 권장된다. 이때, 필요하면 목표 혈압에 도달하기 위하여 다른 혈압강화제를 병용투여할 수 있다. - 고령자 일반적으로 투여량 조절이 필요치 않으나 75세 이상의 고령자의 경우에는 추위량으로서 75mg을 고려한다. - 신장애 환자 일반적으로 투여량 조절이 필요치 않으나 혈액투석 환자의 경우에는 초회량으로 75mg

	을 고려한다. - 간장애 환자 일반적으로 경증에서 중등도 간장애 환자에 대한 투여량을 특별히 조절할 필요는 없지만 1일 150mg을 초과하지 않을 것이 권장된다. 단, 중증의 간장애 환자에 대한 임상 경험은 없다. ○ 아토르바스타틴칼슘 아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다. 1. 고지혈증 권장 초회 용량은 1일 1회 아토르바스타틴으로서 10mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20mg 또는 40mg (45% 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10~80mg의 용량범위로 투여한다. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2~5주 안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응평가지 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자 이 약의 투여용량은 1일 1회 10~80mg으로, 다른 지질저하 치료법 (예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다. - 신장애 환자: 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다. - 고령자: 70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.
⑨ 신청 저장방법 및사용기간	◦ 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월 (직접포장용기) 병: HDPE, 뚜껑: PP
⑩ 기원 및 개발 경위	◦ 기허가 이르베사르탄 및 아토르바스타틴 복합제(150/10, 150/20mg)의 고함량 제제 (300/10, 300/20mg) 복합제
⑪ 약리작용 기전	◦ 이르베사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제 ◦ 아토르바스타틴: HMG CoA 환원효소제 저해제
⑫ 국 내 외 사용현황	<국내 > - 이르베사르탄/아토르바스타틴 복합제 로벨리토정150/10, 150/20mg, 한미약품(주), 2013.09.27
⑬ 관련조항	◦ 의약품의 품목허가신고심사 규정 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 함량만의 증감(저함량

	→ 고품량)
⑭검토결과	적합
붙임 1. 안전성유효성 검토요약서	

붙임 1. 안전성유효성 검토요약 - 한미약품(주), 로벨리토정300/10mg 외 1건

<제출자료의 범위; II. 자료제출의약품 3. 함량만의 증감>

자료 번호	기원	구조,리화학적 결합,화학적 성질	안정성				독성								약리			임상		외국 사용 현황	국내 사용 현황
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암 성	기타			효력	안전 성	AD ME	임상	가교		
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존 성	항원 성등							
자료 범위	○	-	x	x	○	x	* ○	* △	x	x	x	* △	x	x	* ○	x	x	○	x	○	○
제출 여부	○	-	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○

<심사자 검토의견>

- 동 품목은 이르베사르탄/암로디핀 복합제로서 기허가 함량제제(150/10mg, 150/20mg)보다 고함량제제 300/10mg, 300/20mg에 해당함.
- 기허가 함량제제를 대조약으로 하여 비교용출시험한 결과 동등성을 입증하였으므로 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위
 - 이르베사르탄/아토르바스타틴 복합제로서 고혈압·고지혈증 동반질환 치료제임
 - 기허가함량제제(150/10mg, 150/20mg)보다 고함량제제(300/10, 300/20mg)를 추가개발하고자 함
- 작용기전 :
 - Irbesartan : angiotensin II receptor blocker(ARB)로서 renin-angiotensin-system(RAS)에 작용하는 혈압강하제
 - Atorvastatin : 콜레스테롤 생합성의 초기 속도조절 단계에서 촉매하는 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG CoA)가 콜레스테롤을 포함한 sterol계 물질의 전구체인 mevalonate로 전환되는 것을 촉매하는 HMG CoA환원 효소에 대해 선택적이면서 상경적으로 작용하는 억제제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당없음

3. 안정성시험자료

- 제출자료 : 장기보존 6개월, 가속 6개월
- 시험결과 : 시험기간 내 모든 시험항목 기준내 적합하였음

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	batch	batch scale	측정시기 (월)	결과
300 / 20 mg						
장기	25℃/60% RH	HDPE 병	P1301 P1302 P1303	16,000 정	0, 3, 6	적합
가속	40℃/75% RH	HDPE 병			0, 1, 3, 6	적합
300 / 10 mg						
장기	25℃/60% RH	HDPE 병	P1301 P1302 P1303	16,000 정	0, 3, 6	적합
가속	40℃/75% RH	HDPE 병			0, 1, 3, 6	적합

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리시험자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청효능효과, 용법용량 : 기허가 함량제제와 동일
(효능효과) 이 약은 두 약물(이르베사르탄과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.
(용법용량) 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 이르베사르탄/아토르바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 함.

- 300/10mg : 원약분량변경수준 A 및 제조방법변경(비휘발성 용매량, 실비변경) 수준 B

	원약분량추가		주성분제조원 추가	
	대조약	시험약	대조약	시험약
제품명	로벨리토정 150/10mg	로벨리토정 300/10mg	로벨리토정 300/10mg	로벨리토정 300/10mg
제조번호	13001	P1306	P1306	13001

주성분	아토르바스타틴	Teva	Teva	Teva	Teva
제조사	이르베사르탄	한미정밀화학	한미정밀화학	한미정밀화학	SANOFI CHIMIE
변경수준	원약분량변경: A수준 제조방법 변경: B수준			B수준	
제출자료	· 기시험 조건 비교용출시험 제출 · 이르베사르탄의 선행소실약품동태 입증자료			기시험 조건 비교용출시험 제출	

- 자사 기준에 따른 비교용출시험 결과

· 대조약 : 한미약품(주), 로벨리토정150/10mg (자사 저함량 제제)

시험결과		이르베사르탄 평균 용출률(%)								
용출액	최종 시험 시간 (분)	대조약의 평균용출률 85% 도달 시간(분)	판정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정 기준 (%)	판정
			용출률 (%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약		
0.1N 염산	30	10	85	10	86.8	92.2	-	-	±15	동등

시험결과		아토르바스타틴 평균 용출률(%)								
용출액	최종 시험 시간 (분)	대조약의 평균용출률 85% 도달 시간(분)	판정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정 기준 (%)	판정
			용출률 (%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약		
정제수	30	5	85	5	87.7	88.8	-	-	±15	동등

• 300/20mg : 원약분량변경수준 A 및 제조방법변경(비휘발성 용매량, 설비변경) 수준 B

		원약분량추가		주성분제조사 추가	
		대조약	시험약	대조약	시험약
제품명		로벨리토정 150/20mg	로벨리토정 300/20mg	로벨리토정 300/20mg	로벨리토정 300/20mg
제조번호		13001	P1305	P1305	13001
주성분	아토르바스타틴	Teva	Teva	Teva	Teva
제조사	이르베사르탄	한미정밀화학	한미정밀화학	한미정밀화학	SANOFI CHIMIE
변경수준	원약분량변경: A수준 제조방법 변경: B수준			B수준	
제출자료	· 기시험 조건 비교용출시험 제출 · 이르베사르탄의 선행소실약품동태 입증자료			기시험 조건 비교용출시험 제출	

- 자사 기준에 따른 비교용출시험 결과

. 대조약 : 한미약품(주), 로벨리토정150/20mg (자사 저함량 제제)

시험결과		이르베사르탄 평균 용출률(%)								
용출액	최종 시험 시간 (분)	대조약의 평균 용출률 85% 도달 시간(분)	판정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정 기준 (%)	판정
			용출률 (%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약		
0.1N 염산	30	15	85	10	89.9	95.2	-	-	±15	동등

시험결과		아토르바스타틴 평균 용출률(%)								
용출액	최종 시험 시간 (분)	대조약의 평균 용출률 85% 도달 시간(분)	판정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정 기준 (%)	판정
			용출률 (%)	분	대조약	시험약	대조약	시험약		
정제수	30	5	85	5	86.3	85.7	-	-	±15	동등

<검토의견>

- 이르베사르탄, 아토르바스타틴 모두 자사기준 용출 시험액 조건에서 용출 양상의 동등성을 입증하였으며, 검토된 품목과 용출패턴이 유사하므로 적합함

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교

- 기허가 함량제제와 동일