

# 생물학적동등성시험 심사결과

2019. 5. .

담당자	연구관	과장
하성진	이경신	박상애

① 신청자	한국휴텍스제약(주)
② 접수번호	20190045897(2019.03.08.) 20100128562(2010.12.07)
③ 제품명	<b>휴텍스아토르바스타틴정40밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)</b> 휴텍스아토르바스타틴정(아토르바스타틴칼슘삼수화물)
④ 원료약품 분량	1정 (632mg)중 아토르바스타틴칼슘삼수화물(JP) 43.4 mg 1정 (158mg)중 아토르바스타틴칼슘삼수화물(JP) 10.36 mg
⑤ 효능·효과	<p>1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소</p> <p>1) 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</p> <p style="margin-left: 20px;">(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소</p> <p style="margin-left: 20px;">(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p style="margin-left: 20px;">(3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의</p> <p style="margin-left: 20px;">(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소</p> <p style="margin-left: 20px;">(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의</p> <p style="margin-left: 20px;">(1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소</p> <p style="margin-left: 20px;">(2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p style="margin-left: 20px;">(3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소</p> <p style="margin-left: 20px;">(4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소</p> <p style="margin-left: 20px;">(5) 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2. 고지혈증</p> <p>1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제</p> <p>2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증(Fredrickson Type III)</p>

	<p>3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제</p> <p>4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우</p> <p>3. 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 10 ~ 17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후의 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제</p> <p>가. LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL 이상 (<math>\geq 190</math> mg/dL) 이거나</p> <p>나. LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상(<math>\geq 160</math> mg/dL) 이고, 조기 심장혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심장혈관 질환의 위험인자가 있는 경우</p>
<p>⑥ 용법·용량</p>	<p>1. 고지혈증</p> <p>권장 초회 용량은 1일 1회 아트로바스타틴으로서 10 mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10 ~ 80 mg의 용량범위로 투여한다.</p> <p>이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.</p> <p>치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료 반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자</p> <p>이 약의 투여용량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.</p> <p>2. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자(10 ~ 17세)</p> <p>권장 초회용량은 이 약으로서 1일 10 mg이며, 권장 최대용량은 1일 20 mg이다(소아 환자군에서 이 약 20 mg보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.). 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증감한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다.</p> <p>○ 신장애 환자 :</p> <p>신장질환은 아트로바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.</p>

	○ 고령자 : 70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시)</li> <li>● 의약품동등성시험기준(식약처고시)</li> <li>● 생물학적동등성시험관리기준(식약처고시)</li> </ul>
⑨ 제출자료	<p>생물학적동등성시험자료</p> <p>[대조약 : 한국화이자제약(주), 리피토정10밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)]</p> <p>비교용출시험자료</p> <p>[대조약 : 한국휴텍스제약(주), 휴텍스아토르바스타틴정(아토르바스타틴칼슘삼수화물)]</p>
⑩ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <p>- 아토르바스타틴칼슘염 : 의동확보필요대상약품 [별표1] 상용약품 19번, 고가의약품 13번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

# <붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

## <제출자료 목록>

### ○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)
  - 제17조제4항 및 제7조제2항(함량고저)
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

### ○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
2. 비교용출시험에 관한 자료
  - 비교용출시험자료
  - 유효성분의 선형소실 약물동태

## <생물학적동등성시험 검토 요약>

### ○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 한국휴텍스제약(주) 휴텍스아토르바스타틴정(무수아토르바스타틴칼슘)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국화이자제약(주) 리피토정10밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)과 생물학적동등성을 입증하였고, 한국휴텍스제약(주) 휴텍스아토르바스타틴정40밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 휴텍스아토르바스타틴정(무수아토르바스타틴칼슘)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 휴텍스아토르바스타틴정[한국휴텍스제약(주)]과 대조약 리피토정10밀리그램[한국화이자제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 2정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 54명의 혈중 아토르바스타틴을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-36hr</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	리피토정10밀리그램 [한국화이자제약(주)]	58.81 ± 25.46	15.31 ± 10.25	0.50 (0.30~4.00)	11.43 ± 6.40

시험약	휴텍스아토르바스타틴정 [한국휴텍스제약(주)]	58.23±21.68	13.91±8.13	0.80 (0.50~6.00)	10.93±3.79
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9543 ~ 1.0364	log 0.8070 ~ 1.0225	-	

(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> ; 평균값 ± 표준편차, T<sub>max</sub> ; 중앙값(범위), n = 54)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기

\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

## 2. 비교용출시험에 관한 자료

### 1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 아토르바스타틴칼슘삼수화물의 선형소실 약물동태를 입증하였으므로, 비교용출자료로서 생물학적동등성시험자료의 같음이 가능함.
- 식약처 온라인의약도서관, 「생동성시험을 위한 권고사항(아토르바스타틴칼슘)」

### 2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 휴텍스아토르바스타틴정40밀리그램[한국휴텍스제약(주)]은 대조약 휴텍스아토르바스타틴정[한국휴텍스제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.