

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2013 년 9 월 25 일

담당자	연구관	과 장
임숙	임화경	손수정

종류 : 안전성유효성(품목허가)

① 회 사 명	한미약품(주)	② 문서번호	20130085056 20130085060 (2013.05.28)		
③ 제 품 명	이베스틴정150/10, 150/20밀리그램 (이르베사르탄/아토르바스타틴)		④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 219	
⑤ 원료약품분 량	배합 목적	원료명	규 격	분 량(mg)	
				150/20	150/10
		1정 중		579.50	417.70
	주성분	아토르바스타틴칼슘	별규	20.72	10.36
	주성분	이르베사르탄	USP	150.00	150.00
⑥ 성 상	150/10 : 흰색의 타원형 필름코팅정 150/20 : 노란색의 타원형 필름코팅정				
⑦ 신 청 효 능· 효과	이 약은 두 약물(이르베사르탄과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사 용한다.				
	○ 이르베사르탄 1. 본태성 고혈압 2. 고혈압 치료요법으로서, 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신질환				
	○ 아토르바스타틴칼슘 1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소 1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요 소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환 의 가족력 등)가 있는 성인 환자의 (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소 (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소 (3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소 2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소 (망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의 (1) 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 · 용 량	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 150 mg을 경구투여하며, 효과가 충분하지 않을 경우 300 mg까지 증량할 수 있다. 일반적으로 24시간 동안의 혈압조절효과는 1일 1회 75 mg을 투여하는 것보다 150 mg을 투여할 때 더 우수하지만, 특별한 경우(치료초기, 혈액투석 환자, 혹은 75세 이상의 고령자 등)에서는 75 mg이 고려될 수 있다. 단독투여로 혈압조절이 충분치 않을 경우에 다른 혈압강화제를 병용투여할 수 있다. 특히, 낮은 용량의 이뇨제(예, 히드로클로로티아지드)와 병용 투여시 효과가 증가된다. 2. 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병 성인 : 이 약으로서 1일 1회 150 mg으로 경구투여를 시작하여 300 mg까지 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 초회량으로서 75 mg을 고려한다. - 신장애 환자 일반적으로 투여량 조절이 필요치 않으나 혈액투석 환자의 경우에는 초회량으로 75 mg을 고려한다. - 간장애 환자 일반적으로 경증에서 중등도 간장애 환자에 대한 투여량을 특별히 조절할 필요는 없지

	만 1일 150 mg을 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 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. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량조정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 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 ~ 80 mg으로, 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 36개월
⑩ 기원 및 개발 경위	◦ 고혈압 및 고지혈증 치료제로서 이베사르탄 및 아토르바스타틴 복합제
⑪ 약 리 작 용 기 전	◦ 이베사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제 ◦ 아토르바스타틴: HMG CoA 환원효소제 저해제
⑫국내외 사 용현황	<국내 > - 이베사르탄 단일제 : · 아프로벨정75, 150, 300밀리그램, (주)사노피아벤티스 (98.5.1 최초허가, 08.8.18 취하) - 신약, 재심사(6년, ~05.2.10) · 이잘탄정150, 300밀리그램, 한미약품(주) (01.3.29 허가) - 아토르바스타틴 단일제 : · 리피토정10, 20, 40, 80밀리그램, 한국화이자제약(주) - 고혈압,고지혈증 복합제

	. (암로디핀/아토르바스타틴) 카듀엣정, 한국화이자제약(주) . (에스암로디핀/아토르바스타틴) 에스듀오엑틴정, 안국약품(주)
⑬관련조항	◦ 의약품의 품목허가신고심사 규정 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 → 복합제)
⑭검토결과	적합
불임 1. 안전성유효성 검토요약서	

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약

<제출자료의 범위; II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 →복합제)>

자료 번호	기원	구조 결정 화학적 성질	안전성				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	○	-	×	×	○	×	*	*	×	×	×	*	×	×	*	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

<심사자 검토의견>

- 동 품목은 고혈압·고지혈증 동반환자를 대상으로 치료적 확증임상시험 수행 결과 sitDBP 혈압감소 및 LDL-C 감소에 대한 유효성 및 안전성을 입증함.
- Irbesartan 300mg과 Atorvastatin 40mg 또는 80mg의 병용 투여 효과를 평가한 결과, Irbesartan 단독투여보다 LDL-C가 유의하게 감소하였으며, Atorvastatin 단독투여보다 sitDBP가 유의하게 감소함.
- Irbesartan은 Atorvastatin의 LDL-C 감소효과에 영향을 미치지 않았으며, Atorvastatin은 Irbesartan의 sitDBP 감소효과에 영향을 미치지 않았음
- 이 약 150/10mg 및 150/20mg과 각각의 주성분 단일제 병용투여시 생물학적 동등성을 입증하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : 고혈압·고지혈증 동반질환 치료제로서 이베사르탄/아토르바스타틴 복합제
- 두 계열의 약물을 병용투여 시 추가적인 약리학적 이득이 알려져 있다. Statin 약물들은 LDL 콜레스테롤을 감소시킬 뿐 아니라, 내피세포의 기능을 개선해준다. 이는 Statin 약물들이 Nitric oxide(NO) 합성을 촉진하고, 생성된 NO의 항산화작용에 의한 것으로 알려져 있다. 한편 ARBs역시 angiotensin II-dependent oxidases의 활성을 감소시킴에 따라 superoxide anions의 생성이 감소시키고, 따라서 내피세포의 기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다. 또한 Superoxide anions의 생성이 감소됨에 따라 LDL 콜레스테롤의 산화를 막아주고, 좀 더 나아가 동맥경화 방지에도 도움이 된다. 두 약물은 서로 다른 경로로 내피세포의 기능을 향상시키기 때문에 이러한 혈관 내피세포에 대한작용은 병용투여 시 더욱 상승하는 것으로 알려져 있다.
- 실제 많은 고혈압 환자군에서 항고혈압약물과 함께 지질저하제의 병용투여가 이루어지고 있으며, 특히 Irbesartan과 Atorvastatin의 병용 처방 현황은 증가하는 추세를 보이고 있다. 두 약물이 동시에 처방되는 환자는 그 질환의 특성상 대부분이 중년 이후의 노령환자이며, 따라서 다수의 약물을 복용해야 하는 경우가 많을 것이다. 두 제제의 약동학적 특성을 고려하였을 때, 두 제제모두 하루에 한번복용이 가능하기 때문에 복합제 개발을 통해 환자의 복약순응도를 높일 수 있는 가능성이 제기되고 있다.
- 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 CoA환원효소에 대해 선택적이면서 상경적으로 작용하는 억제제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1 기준 및 시험방법 : 기준 및 시험방법 정보공개 참조

3. 안정성시험자료 : 3배치 장기보존시험(36개월간), 가속시험(6개월간) 결과 적합

4. 독성에 관한 자료

4.1 단회투여독성시험자료

- 미제출

4.2 반복투여독성시험자료

- 제출 반복독성시험자료 :
 - (25390) 개를 이용한 1주 반복 경구투여
 - (25391) 개를 이용한 4주 반복 경구투여
 - (25765) 개를 이용한 13주 반복 경구투여

5. 약리시험자료

- 검토의견 : 각 단일제가 고혈압치료제, 고지혈증치료제로서 기허가된 품목으로 동 규정 제28조제4항에 의거하여 면제.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 제출자료 : 1상 3건, 3상 1건
- 신청효능효과, 용법용량
(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.

6.1 임상시험자료

- 1상 3편, 3상 1편
- 1상
 - [HM-IBAT-101] 건강한 성인에서 Irbesartan과 atorvastatin 반복투여시 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 임상시험
 - [HM-IBAT-102] 건강한 성인 시험대상자에서 Irbesartan/Atorvastatin 복합제와 Irbesartan과 Atorvastatin 병용투여시의 Irbesartan 및 Atorvastatin의 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위 배정, 교차, 단회 투여 임상시험: irbesartan 150mg 및 atorvastatin 10mg

- [HM-IBAT-104] 건강한 성인 시험대상자에서 Irbesartan/Atorvastatin 복합제와 Irbesartan과 Atorvastatin 병용투여시의 Irbesartan 및 Atorvastatin의 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위 배정, 교차, 단회 투여 임상시험: irbesartan 150mg 및 atorvastatin 20mg

• 3상

- [HM-IBAT-301] 고혈압과 고지혈증 동반질환자에 있어서 이베사탄판 아토르바스타틴의 병용요법과 각각의 단일요법의 유효성과 안전성 비교: 무작위배정, 이중 눈가림, 요인설계, 다기관 공동 3상시험

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3	HM-IBAT-301	고혈압과 고지혈증 동반질환자에 있어서 이베사탄판 아토르바스타틴의 병용요법과 각각의 단일요법의 유효성과 안전성 비교	무작위배정, 이중 눈가림, 요인설계, 다기관	고혈압과 고지혈증 동반질환자	- 300/40, 300/80 -아토르바스타틴 40, 80 -이베사탄 300 -위약	8주	-1차 8주 LDL-C 변화율 8주 sitDBP 변화량 -2차 4주 LDL-C 변화율 4주 sitDBP 변화량 4, 8주 LDL-C의 변화율 4, 8주 후 LDL-C의 변화량 및 TC, HDL-C, TG, Apo AI, Apo B 변화율 및 변화량 4, 8주 후 NCEP ATP III Guideline 달성율 4, 8주 후 sitSBP 변화량 4, 8주 후 이베사탄군의 sitDBP 및 sitSBP 변화량 4, 8주 후 JNC VII 혈압 정상화율 4, 8주 후 sitSBP $\geq$ 20 mmHg 또는 sitDBP $\geq$ 10mmHg 감소한 피험자의 비율 4, 8주 후 NCEP ATP III Guideline에 따른 치료목표 및 JNC VII 혈압정상화에 도달한 피험자의 비율 -안전성	- IRB 300 + ATO 40 군과 IRB 300 + ATO 80 군은 IRB 300 mg 단일 투여군에 비해 기저치 대비 8주 후 통계적으로 우월한 LDL-C 감소효과를 나타냈고(p<0.001), ATO 40 mg 과 ATO 80 mg 단일 투여군 각각에 비해 기저치 대비 8주 후 통계적으로 우월한 sitDBP 감소 효과(p<0.001)를 나타냈다. -Atorvastatin 40 mg 과 Atorvastatin 80 mg 을 단독 투여한 경우와 Irbesartan 과 병용 투여한 경우 기저치 대비 4주, 8주 시점에서의 LDL-C 변화율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. -Irbesartan 300 mg을 단일 투여한 경우와 Atorvastatin 40 mg 또는 Atorvastatin 80 mg 과 병용 투여한 경우 기저치 대비 4주, 8주 시점에서의 sitDBP 변화량은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. - 이상반응 · 229명의 피험자 중 총 51명 (22.27%) 발현 · 흔한 이상반응 : 두통 (4.8%,11명), 비인두염(3.49%, 8명), 이외 이상반응 2% 미만

<검토의견>

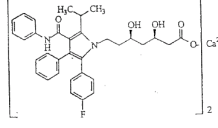
- 3상 임상시험에서 Irbesartan 300mg과 Atorvastatin 40mg 또는 80mg의 병용투여 효과를 평가한 결과, Irbesartan 단독투여보다 LDL-C가 유의하게 감소하였으며, Atorvastatin 단독투여보다 sitDBP가 유의하게 감소함.
- Irbesartan은 Atorvastatin의 LDL-C 감소효과에 영향을 미치지 않았으며, Atorvastatin은 Irbesartan의 sitDBP 감소효과에 영향을 미치지 않음.
- 이 약 150/10mg 및 150/20mg과 각각의 주성분 단일제를 병용투여시 생물학적 동등성을 입증하였음

- 주성분제조원 추가 및 제조방법 변경에 따른 비교용출시험결과 타당함

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교

의약품등 기준 및 시험방법 검토서

회 사	한미약품(주)	제품명	이베스틴정150/10밀리그램 이베스틴정150/20밀리그램																																																																																																												
성분명	아토르바스타틴칼슘 이르베사르탄	제 형	정제																																																																																																												
구분	☐ 수입 ☒ 제조	분류번호	219																																																																																																												
신 청	☐ 1) 신약 ☒ 2) 자료제출의약품* ☐ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 ☐ 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																																																																																																														
제출자료	<table border="1"> <tr> <th rowspan="4">구분 \ 제출자료</th><th colspan="14">자 료 번 호</th></tr> <tr> <th colspan="14">2</th></tr> <tr> <th colspan="7">가</th><th colspan="7">나</th></tr> <tr> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th><th>8)</th><th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th></tr> <tr> <td>신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>자료범위</td><td>○</td><td>※</td><td>※</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td></tr> <tr> <td>제출여부</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td></tr> </table>			구분 \ 제출자료	자 료 번 호														2														가							나							1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																자료범위	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×
구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																																																																																														
	2																																																																																																														
	가							나																																																																																																							
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																																																																																																															
자료범위	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×																																																																																															
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×																																																																																															
주성분에 대한 정보	명칭 [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β, -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt (2:1) * 이르베사르탄(USP)	일반명 Atorvastatin Calcium	분자식 (C ₃₃ H ₃₄ FN ₂ O ₅) ₂ Ca : 1155.36	구조식 																																																																																																											
주성분 시험항목	☒ 성상 ☒ 확인시험 시정치 (☐ pH ☒ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☒ 중금속 ☐ 기타) ☒ 건조감량/강열감량/수분 ☐ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약/시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>																																																																																																														
제제 시험항목	☒ 성상 ☒ 확인시험 시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약/시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i> 제제시험 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>																																																																																																														
종합 검토의견	적합																																																																																																														

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등